

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Mylan 2 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2 mg linetsolidia. Kukin 300 ml:n infuusiopussi sisältää 600 mg linetsolidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 0,38 mg natriumia.

300 ml infuusiopussi sisältää 114 mg natriumia.

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 48 mg glukoosia.

300 ml infuusiopussi sisältää 14,4 g glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Isotoninen, kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

Lioksen pH on 4,5–5,0.

Lioksen osmolaliteetti on 270–330 mosmol/kg.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume

Avohoitokeuhkokuume

Linetsolidi on tarkoitettu aikuisille avohoitokeuhkokuumeen ja sairaalakeuhkokuumeen hoitoon silloin, kun niiden tiedetään tai epäillään olevan linetsolidille herkkien grampositiivisten bakteerien aiheuttamia. Linetsolidihoidon sopivuutta määriteltäessä on otettava huomioon mikrobiologisten testien tulokset tai grampositiivisten bakteerien bakteerilääkeresistenssiä koskevat esiintyvyyssiedot (ks. asianomaiset mikrobit kohdasta 5.1).

Linetsolidi ei ole aktiivinen gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamissa infektioissa. Jos potilaalla todetaan gramnegatiivinen taudinaiheuttaja tai sitä epäillään, hänelle on aloitettava samanaikainen spesifinen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (ks. kohta 4.4).

Linetsolidi on tarkoitettu aikuisille komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon **vain** silloin, kun mikrobiologiset testit ovat varmistaneet, että infektion on aiheuttanut linetsolidille herkkä grampositiivinen bakteeri.

Linetsolidi ei ole aktiivinen gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamissa infektioissa. Linetsolidia tulee käyttää vain komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavalle potilaalle, jolla on todettu tai jolla voi olla samanaikainen gramnegatiivisen mikrobin aiheuttama infektio, vain silloin kun saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4). Näissä tilanteissa potilaalle on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Linetsolidihoito tulee aloittaa ainoastaan sairaalassa ja asiantuntevan erikoislääkärin, kuten mikrobiologin tai infektiolääkärin, konsultaation jälkeen.

## **Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.**

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Aloitushoitona voidaan käyttää linetsolidi-infuusionestettä, -oraalisuspensiota tai kalvopäällysteisiä tabletteja.

Potilaat, joiden hoito aloitetaan parenteraalisella lääkemudolla, voidaan siirtää jompaankumpaan suun kautta otettavaan lääkemudoon, kun se on kliinisesti aiheellista. Annosta ei tarvitse tällöin muuttaa, koska suun kautta otetun linetsolidin biologinen hyötyosuus on noin 100 %.

#### *Suosittelun annostus ja hoidon kesto aikuisilla:*

Hoidon kesto riippuu taudinaiheuttajasta, infektion sijainnista ja vaikeusasteesta sekä potilaan kliinisestä vasteesta.

Seuraavat suositukset hoidon kestosta perustuvat hoidon kestoon kliinisissä lääketutkimuksissa. Lyhyemmät hoito-ohjelmat voivat olla sopivia joissakin infektiotyypeissä, mutta niitä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Hoidon enimmäiskesto on 28 vuorokautta. Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokauden hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.4).

Suosittelua annostusta ei tarvitse suurentaa eikä hoitoa pidentää infektioiden, joihin liittyy samanaikainen bakteremia.

Annossuosituksien infuusionesteelle ja tableteille/rakeille oraalisuspensiota varten ovat täysin samat ja ne on esitetty alla:

| <i>Infektiot</i>                             | <i>Annostus</i>               | <i>Hoidon kesto</i>           |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Sairaalakeuhkokuume                          | 600 mg kahdesti vuorokaudessa | 10–14 peräkkäistä vuorokautta |
| Avohoitokeuhkokuume                          |                               |                               |
| Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot | 600 mg kahdesti vuorokaudessa |                               |

*Pediatriset potilaat:* Linetsolidin turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2 mutta suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

*Iäkkäät potilaat:* Annosta ei tarvitse muuttaa.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min):* Annosta ei tarvitse muuttaa. Koska linetsolidin kahden päämetaboliitin lisääntyneen (jopa 10-kertaisen) altistuksen kliinistä merkitystä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei tunneta, linetsolidia tulee käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen näille potilaille ja vain silloin, kun hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitava riski.

Koska noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoituu 3 tunnin hemodialyysin aikana, linetsolidi tulisi antaa dialyysihoidon saaville potilaille vasta dialyysin jälkeen. Linetsolidin päämetaboliitit poistuvat jossain määrin hemodialyysissä, mutta niiden pitoisuudet ovat silti huomattavasti suuremmat vielä dialyysin jälkeenkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Linetsolidia tulee siksi käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville dialyysipotilaille ja vain silloin, kun linetsolidihoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski.

Toistaiseksi ei ole kokemusta linetsolidin käytöstä potilaille, jotka saavat avohoidossa toteutettavaa jatkuvaa vatsaontelonhuuhtelua (CAPD-hoitoa) tai jotain muuta vaihtoehtoista hoitoa munuaisten vajaatoimintaan (muuta kuin hemodialyysia).

*Maksan vajaatoiminta:* Annosta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen käytöstä on kuitenkin olemassa vain vähän kliinistä tutkimustietoa, ja siksi linetsolidia suositellaan käytettäväksi vain silloin, kun hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski. (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

Linetsolidi annetaan suositellun annostuksen mukaisesti laskimoon kahdesti vuorokaudessa.

#### Antoreitti

Laskimoon. Infuusioneste, liuos tulee antaa 30–120 minuuttia kestäväenä infuusiona.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Linetsolidia ei pidä käyttää potilaille, jotka käyttävät jotain monoamiinioksidaasi-A:ta tai -B:tä estävää lääkevalmistetta (esim. fenelstiini, isokarboksatsidi, selegiliini, moklobemidi), eikä kahteen viikkoon tällaisen lääkevalmisteen ottamisen jälkeen.

Jos saatavilla ei ole valmiuksia potilaan huolellista tarkkailua ja verenpaineen seurantaan varten, linetsolidia ei pidä antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista kliinisistä perussairauksista tai jotka käyttävät samanaikaisesti jotain seuraavan tyyppistä lääkitystä:

- kontrolloimaton hypertensio, feokromosytooma, karsinoidi, tyreotoksikoosi, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, akuutit sekavuustilat.
- serotoniinin takaisinoton estäjät (ks. kohta 4.4), trisykliset masennuslääkkeet, serotoniini-5-HT<sub>1</sub>-reseptorin agonistit (triptaanit), suoraan ja epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit (mukaan lukien adrenergiset bronkodilaattorit, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini), vasopressorit (esim. epinefriini, norepinefriini), dopaminergiset lääkeaineet (esim. dopamiini, dobutamiini), petidiini tai buspironi.

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Imetys tulee sen vuoksi keskeyttää ennen lääkkeen antoa ja koko hoidon ajaksi (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

#### *Myelosuppressio*

Linetsolidia saavilla potilailla on ilmoitettu myelosuppressiota (mukaan lukien anemia, leukopenia, pansytopenia ja trombosytopenia). Niissä tapauksissa, joiden lopputulos on tiedossa, muuttuneet veriarvot ovat nousseet kohti hoitoa edeltänyttä tasoa linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen.

Tällaisten vaikutusten riski näyttää liittyvän hoidon keston. Linetsolidilla hoidetuilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriöitä kuin nuoremmilla potilailla.

Trombosytopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, riippumatta mahdollisesta dialyysihoidosta. Siksi verisolumäärien huolellista seuranta suositellaan

potilailla, joilla on entuudestaan anemia, granulosityopenia tai trombositopenia; jotka saavat samanaikaisesti mahdollisesti hemoglobiinitasoa alentavaa, verisolumääriä vähentävää tai verihiutaleiden määrään tai toimintaan haitallisesti vaikuttavaa lääkitystä; joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat hoitoa yli 10–14 vuorokautta. Linetsolidia tulee antaa tällaisille potilaille vain silloin, kun hemoglobiinitasoa ja verisolu- ja verihiutalemääriä voidaan seurata tarkoin.

Jos linetsolidihoidon aikana ilmenee merkittävää myelosuppressiota, hoito on lopetettava, jollei sen jatkamista pidetä ehdottoman välttämättömänä. Tällöin potilaan verisolumääriä on seurattava tiiviisti ja käytettävä asianmukaisia hoitostrategioita.

Lisäksi suositellaan linetsolidia saavien potilaiden täydellisen veren kuvan tutkimista viikoittain (mukaan lukien hemoglobiinin määrittäminen, verihiutaleet ja valkosolujen kokonais- ja erittelylaskenta) lähtötilanteen verisolumääristä riippumatta.

Erityisluvallista käyttöä koskevissa tutkimuksissa ilmoitettiin vakavan anemian ilmaantuvuuden olevan suurempi potilailla, joiden linetsolidihoito ylitti suositellun enimmäisajan, 28 päivää. Nämä potilaat tarvitsivat useammin verensiirtoja. Verensiirtoja vaatineita anemiatapauksia on ilmoitettu myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen; tapauksia esiintyi enemmän potilailla, jotka saivat linetsolidihoitoa yli 28 vuorokauden ajan.

Sideroblastianemiaa on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Niissä tapauksissa, joissa alkamisajankohta oli tiedossa, useimmat potilaat olivat saaneet linetsolidihoitoa yli 28 vuorokauden ajan. Useimmat potilaat toipuivat täysin tai osittain linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen joko saatuaan hoitoa anemiaan tai ilman sitä.

#### *Kuolleisuuserot kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli katetriin liittyvä grampositiivinen infektio verenkierrossa*

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla vakavasti sairailta potilailla oli jokin keskuskatetriin liittyvä infektio, todettiin lisääntyneitä kuolleisuutta linetsolidihoitoa saavilla potilailla verrattuna vankomysiini-/dikloksasilliini-/oksasilliinihoitoa saaviin potilaisiin [78/363 (21,5 %) vs 58/363 (16,0 %)]. Tärkein kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä oli potilaan grampositiivinen infektiotilanteesta. Kuolleisuus oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli pelkästään grampositiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio (riskisuhde 0,96; 95 % CI: 0,58–1,59), mutta merkitsevästi suurempi ( $p=0,0162$ ) linetsolidiryhmässä niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteesta mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (riskisuhde 2,48; 95 % CI: 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvuissa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 vuorokauden aikana. Linetsolidiryhmän potilaat saivat tutkimuksen aikana useammin gramnegatiivisia taudinaiheuttajia ja kuolivat useammin niiden aiheuttamiin infektioihin tai monimikrobi-infektioihin. Siksi linetsolidia tulee käyttää komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastaville potilaille, joilla on todettu tai joilla on mahdollisesti samanaikainen gramnegatiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio, vain silloin kun saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.1). Näissä tilanteissa potilaalle on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia taudinaiheuttajia vastaan.

#### *Antibioottihoitoon liittyvä ripuli ja koliitti*

Antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja antibioottiin liittyvää koliittia, mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile*n aiheuttama ripuli, on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös linetsolidin, käytön yhteydessä, ja oireet voivat vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle ilmaantuu vakava ripuli linetsolidin käytön aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai antibioottihoitoon liittyvää koliittia epäillään tai se todetaan, hoito bakteerilääkkeillä, myös linetsolidilla, on lopetettava ja asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin ryhdyttävä välittömästi. Suolen peristaltiikkaa estävien lääkkeiden käyttö on tällöin vasta-aiheista.

#### *Maitohappoasidoosi*

Linetsolidin käytön yhteydessä on ilmoitettu maitohappoasidoosia. Potilas tarvitsee välitöntä hoitoa, jos hänelle kehittyy linetsolidihoidon aikana metabolisen asidoosin merkkejä ja oireita, joita ovat mm. toistuva pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, veren pieni bikarbonaattipitoisuus ja hyperventilaatio.

Jos maitohappoasidoosia esiintyy, linetsolidin käytön jatkamisen hyötyjä on punnittava suhteessa mahdollisiin riskeihin.

#### *Mitokondrioiden toimintahäiriö*

Linetsolidi estää mitokondrioiden proteiinisynteesiä. Haittavaikutuksia, kuten maitohappoasidoosia, anemiaa ja neuropatiaa (optista ja perifeeristä), voi esiintyä tämän eston seurauksena; nämä tapahtumat ovat yleisempiä, kun lääkettä käytetään pidempään kuin 28 päivää.

#### *Serotoniinioireyhtymä*

Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien depressiolääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), yhteiskäyttöön liittyvää serotoniinioireyhtymää on raportoitu spontaanisti. Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden yhteiskäyttö on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), paitsi silloin, kun niiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkoin serotoniinioireyhtymän merkkien ja oireiden, kuten kognitiivisten toimintahäiriöiden, hyperpyreksian, hyperrefleksian ja koordinaatiohäiriöiden, varalta. Jos näitä oireita esiintyy, toisen tai molempien lääkkeiden käytön lopettamista on harkittava. Serotonergisen lääkkeen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

#### *Perifeerinen ja optikusneuropatia*

Linetsolidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu sekä perifeeristä neuropatiaa että optikusneuropatiaa ja optikusneuriittia, joka on joskus johtanut näönmenetykseen. Nämä ilmoitukset ovat koskeneet ensisijaisesti potilaita, joiden hoidon kesto on ylittänyt suositellun enimmäisajan, 28 vuorokautta.

Kaikkia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näkökyvyn heikkenemisen oireista, kuten näöntarkkuuden muutoksista, värinäön muutoksista, näkökyvyn hämärtymisestä ja näkökenttäpuutoksista. Näissä tapauksissa suositellaan pikaista silmätutkimusta ja tarvittaessa lähetettä silmälääkärille. Jos potilas käyttää linetsolidia pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn toiminta tarkistettava säännöllisesti.

Jos potilaalla esiintyy perifeeristä neuropatiaa tai optikusneuropatiaa, linetsolidihoidon jatkamisen hyötyä on punnittava mahdollisia riskejä vastaan.

Neuropatioiden riski voi olla suurentunut kun linetsolidia käytetään potilaille, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet antimykobakteerilääkitystä tuberkuloosin hoitoon.

#### *Kouristukset*

Linetsolidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen kouristuskohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita on kehoitettava kertomaan lääkäriin, jos heillä on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

#### *Monoamiinioksidaasin estäjät*

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Antibakteerisessa hoidossa käytettävillä annoksilla sillä ei kuitenkaan ole masennusta estävää vaikutusta. Saatavissa on hyvin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO-esto voisi olla haitallinen perussairauden ja/tai muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tapauksissa ei suositella, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### *Linetsolidin käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa*

Potilaita on kehoitettava välttämään nauttimasta suuria määriä sellaisia ruoka-aineita, jotka sisältävät runsaasti tyramiinia (ks. kohta 4.5).

#### *Superinfektio*

Linetsolidihoidon vaikutuksia suoliston normaaliflooraan ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Antibioottien käyttö saattaa toisinaan aiheuttaa ei-herkkien mikrobien liikakasvua. Esimerkiksi noin 3 % potilaista, jotka saivat linetsolidia suositusannoksina, sairastui lääkkeeseen liittyvään

kandidiaasiin kliinisten lääketutkimusten aikana. Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

#### *Erityisryhmät*

Linetsolidia tulee käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja vain silloin, kun hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Linetsolidin antamista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan vain, jos hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Hedelmällisyyden heikentyminen*

Linetsolidi heikensi korjautuvasti täysikasvuisten urosrottien hedelmällisyyttä ja aiheutti rakenteellisia poikkeavuuksia niiden siittiösoluissa altistuksilla, jotka olivat lähimain samaa tasoa kuin oletetut altistukset ihmisellä. Linetsolidin mahdollisia vaikutuksia miehen lisääntymisjärjestelmään ei tunneta (ks. kohta 5.3).

#### *Kliiniset tutkimukset*

Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokautta kestävässä hoidossa ei ole osoitettu.

Kontrolloituihin kliinisiin lääketutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli diabeettisia jalkavaurioita, painehaavoja, iskeemisiä vaurioita, vaikeita palovammoja tai kuolioita. Kokemukset linetsolidin käytöstä näiden tilojen hoidossa ovat sen vuoksi vähäisiä.

#### *Apuaineet*

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 48 mg (eli 14,4 g/300 ml) glukoosia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes mellitus tai jokin muu tila, johon liittyy glukoosi-intoleranssi. Yksi millilitra infuusionestettä sisältää myös 0,38 mg (114 mg/300 ml) natriumia. Natriumpitoisuus tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Monoamiinioksidaasin estäjät*

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Saatavissa on hyvin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO-esto voisi olla haitallinen muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tapauksissa ei suositella, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Mahdolliset verenpaineen kohoamista aiheuttavat yhteisvaikutukset*

Linetsolidi kohotti pseudoefedriinin ja fenyylipropanoliamiinihydrokloridin kohottamaa verenpainetta entisestään terveillä, normotensiivisillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Linetsolidin samanaikainen anto joko pseudoefedriinin tai fenyylipropanoliamiinin kanssa kohotti systolista verenpainetta keskimäärin 30–40 mmHg, kun taas monoterapiassa linetsolidi kohotti systolista verenpainetta 11–15 mmHg, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini kumpikin 14–18 mmHg ja lumelääke 8–11 mmHg. Samantyyppisiä tutkimuksia hypertensiivisillä koehenkilöillä ei ole tehty. Samanaikaisessa käytössä linetsolidin kanssa suositellaan vasopressiivisten, mukaan lukien dopaminergisten, lääkeaineiden huolellista annostitrausta halutun vasteen saavuttamiseksi.

#### *Mahdolliset serotonergiset yhteisvaikutukset*

Linetsolidin mahdollista lääkeaineyhteisvaikutusta dekstrometorfaanin kanssa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, joille annettiin dekstrometorfaania (kaksi 20 mg:n annosta neljän tunnin välein) joko linetsolidin kanssa tai ilman sitä. Normaaleilla koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että dekstrometorfaania, ei havaittu serotoniinireseptorin vaikutuksia (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, lisääntynyt hikoilu ja hyperpyreksia).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset kokemukset: Serotoniinioireyhtymää muistuttavia oireita on raportoitu yhdellä potilaalla, joka käytti linetsolidia ja dekstrometorfaania. Oireet hävisivät, kun molemmat lääkitykset lopetettiin.

Kliinisessä käytössä on raportoitu serotoniinioireyhtymää, kun linetsolidia on annettu yhdessä serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien depressoiläkkeet, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, SSRI) kanssa. Niiden yhteiskäyttö on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Mutta kohdassa 4.4 on kuvattu toimenpiteitä niiden potilaiden osalta, joiden hoidossa linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden käyttö on välttämätöntä.

#### *Linetsolidin käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa*

Merkitsevää verenpaineen kohoamista ei havaittu koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että alle 100 mg tyramiinia. Tämä viittaisi siihen, että riittää, että potilas välttää nauttimasta liian suuria määriä tyramiinia runsaasti sisältäviä ruokia ja juomia (esim. kypsytettyjä juustoja, hiivauutteita, tislaimattomia alkoholijuomia ja fermentoituja soijapaputuotteita, kuten soijakastiketta).

#### *Sytokromi P450:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet*

Linetsolidi ei metaboloitu havaittavasti sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmän kautta eikä estä kliinisesti tärkeitä ihmisen CYP-isoentsyymejä (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linetsolidi ei myöskään indusoi P450-isoentsyymejä rotilla. Siksi linetsolidilla ei oleteta olevan CYP450:n indusoimia lääkeaineyhteisvaikutuksia.

#### *Rifampisiini*

Rifampisiinin vaikutusta linetsolidin farmakokinetiikkaan tutkittiin kuudellatoista terveellä vapaaehtoisella miehellä, joille annettiin 600 mg linetsolidia kahdesti vuorokaudessa 2,5 vuorokauden ajan sekä rifampisiinin kanssa (600 mg kerran vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan) että ilman sitä. Rifampisiini laski linetsolidin  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 21 prosentilla [90 % CI: 15, 27] ja AUC-arvoa keskimäärin 32 prosentilla [90 % CI: 27, 37]. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ja sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### *Varfariini*

Kun linetsolidihoitoon lisättiin vakaassa tilassa varfariini, INR-tutkimuksen keskimääräinen maksimiarvo pieneni samanaikaisessa annossa 10 % ja AUC INR -arvo 5 %. Näiden tulosten mahdollista kliinistä merkitystä ei voida arvioida, koska tiedot varfariinia ja linetsolidia saaneista potilaista ovat riittämättömät.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

On vain vähän tietoa linetsolidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). On olemassa mahdollinen riski ihmiselle.

Linetsolidia ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä. Sitä tulee siis käyttää vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä teoriassa koitua riski.

### Imetys

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Imetys tulee sen vuoksi keskeyttää ennen lääkkeen antoa ja koko hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa linetsolidi heikensi hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaita on varoitettava linetsolidihoidon aikana mahdollisesti ilmenevästä heitehuimauksesta tai näköhäiriöiden oireista (kuvattu kohdissa 4.4 ja 4.8) ja heitä on kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

## 4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintyvyydet sisältäen kaikki syy-yhteydet niistä kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui yli 2 000 aikuispotilasta, jotka saivat linetsolidin suositeltuja annoksia enintään 28 vuorokauden ajan.

Yleisimmin raportoituja olivat ripuli (8,4 %), päänsärky (6,5 %), pahoinvointi (6,3 %) ja oksentelu (4,0 %). Yleisimmin raportoidut lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyvän haittatapahtuman vuoksi.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut uudet haittavaikutukset on lisätty taulukkoon yleisyysluokituksella ”Tuntematon”, koska saatavissa oleva tieto ei riitä todellisen yleisyyden arviointiin.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu linetsolidihoidon aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| Elinjärjestelmä                      | Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                   | Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )       | Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )                        | Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)                                |
|--------------------------------------|---|---|--|-------------------------------------|---|
| <b>Infektiot</b>                     | Kandidiaasi, sammas, emättimen hiivatulehdus, sieni-infektiot)        | Vaginiitti  | Antibioottihoitoon liittyvä koliitti, pseudo-membranoottinen koliitti* |                                     |   |
| <b>Veri ja imukudos</b>              | Anemia*†  | Leukopenia*, neutropenia, trombosytopenia*, eosinofilia | Pansytopenia*  |                                     | Myelosuppressio*, sideroblastianemia*   |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>            |   |   |  |                                     | Anafylaksia   |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |   | Hyponatremia  |  |                                     | Maitohappoasidoosi*   |
| <b>Psykkiset häiriöt</b>             | Unettomuus  |   |  |                                     |   |
| <b>Hermosto</b>                      | Päänsärky, makuainin muutokset (metallinen maku suussa), heitehuimaus | Kouristukset*, hypestesia, parestesia                   |  |                                     | Serotoniini-oireyhtymä**, perifeerinen neuropatia*  |
| <b>Silmät</b>                        |   | Näön hämärtyminen*                                      | Näkökenttämuutokset*   |                                     | Optikusneuropatia*, optikusneuritti*, näönmenetys*, näkökyvyn muutokset*, värinäön muutokset* |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>        |   | Tinnitus  |  |                                     |   |



|  |  |  |                                  |  |  |
|--|--|--|----------------------------------|--|--|
| <b>Sydän</b>   |  | Rytmihäiriö (takykardia)   |                                  |  |  |
| <b>Verisuonisto</b>                                  | Kohonnut verenpaine  | Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), flebiitti, tromboflebiitti  |                                  |  |  |
| <b>Ruoansulatus-elimistö</b>                         | Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, paikallistunut tai yleinen vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriöt  | Haimatulehdus, mahatulehdus, vatsan pingottuminen, suun kuivuminen, kielitulehdus, löysät ulosteet, suutulehdus, kielen värjäytyminen tai häiriö       | Hampaiden pintojen värjäytyminen |  |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                                | Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa, suurentunut ASAT-, ALAT- tai alkalinen fosfataasiarvo   | Suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo  |                                  |  |  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                      | Kutina, ihottuma   | Nokkosihottuma, dermatiitti, diaforeesi (lääkkeestä johtuva hikoilu)   |                                  |  | Stevens-Johnsonin oireyhtymässä kuvattua kaltaiset rakkuloivat ihotulehdukset ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, alopesia |
| <b>Munuaiset ja virtsatie</b>                        | Suurentunut veren urea-arvo  | Munuaisten vajaatoiminta, polyuria, suurentunut kreatiniiniarvo  |                                  |  |  |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     |  | Vulvovaginaalinen häiriö   |                                  |  |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> | Kuume, paikallistunut kipu   | Kylmänväristykset, väsymys, kipu pistoskohdassa, janon voimistuminen   |                                  |  |  |
| <b>Tutkimukset</b>                                   | <u>Kemia</u><br>Arvo suurentunut: LDH, kreatiinikinaasi, lipaasi, amylaasi tai verensokeri (ilman paastoa).<br>Arvo pienentynyt: kokonaisproteiini, albumiini, natrium tai kalsium.<br>Arvo suurentunut tai pienentynyt: kalium tai bikarbonaatti. | <u>Kemia</u><br>Arvo suurentunut: natrium tai kalsium.<br>Arvo pienentynyt: verensokeri (ilman paastoa).<br>Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi. |                                  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <u>Veri</u><br>Arvo suurentunut:<br>neutrofiilit tai<br>eosinofiilit.<br>Arvo pienentynyt:<br>hemoglobiini,<br>hematokriitti tai<br>punasolut. Arvo<br>suurentunut tai<br>pienentynyt:<br>verihiutaleet tai<br>valkosolut. | <u>Veri</u><br>Arvo suurentunut:<br>retikulosyytit.<br>Arvo pienentynyt:<br>neutrofiilit |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

\* Ks. kohta 4.4.

\*\* Ks. kohdat 4.3 ja 4.5.

† Ks. Alla

Seuraavia linetsolidin haittavaikutuksia pidettiin vakavina harvinaisissa tapauksissa: paikallistunut vatsakipu, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt ja kohonnut verenpaine.

†Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa linetsolidia annettiin enintään 28 vuorokauden ajan, anemiaa raportoitiin 2,0 %:lla potilaista. Erityisluvalla toteutetuissa hoito-ohjelmissa, joissa potilailla oli hengenvaarallisia infektioita ja taustalla muita samanaikaisia sairauksia, anemia kehittyi 2,5 %:lle (33/1 326) potilaista  $\leq$ 28 vuorokauden linetsolidihoidossa ja 12,3 %:lle (53/430) potilaista  $>$ 28 vuorokauden hoidossa. Lääkkeeseen liittyvää vakavaa, verensiirtoja vaatinutta anemiaa raportoitiin 9 %:lla (3/33) potilaista  $\leq$ 28 vuorokauden hoidossa ja 15 %:lla (8/53) potilaista  $>$ 28 vuorokauden hoidossa.

#### Pediatriset potilaat

Yli 500 pediatrisella potilaalla (ikä syntymästä 17 vuoteen) suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvat turvallisuustiedot eivät osoittaneet eroja linetsolidin turvallisuusprofiilissa pediatristen potilaiden ja aikuispotilaiden välillä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu. Seuraavista tiedoista voi kuitenkin olla hyötyä:

Potilaalle annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja samalla ylläpidetään glomerulusten suodatustoimintaa. Noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoiduu kolmen tunnin hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaaldialyysissa tai hemoperfuusiossa ei ole saatavissa. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoiduvat hemodialyysissa jossain määrin.

Rotilla, joille oli annettu linetsolidia 3 000 mg/kg/vrk, esiintyi toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, kun taas koirilla, jotka olivat saaneet linetsolidia 2 000 mg/kg/vrk, esiintyi

oksentelua ja vapinaa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut bakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XX08

#### *Yleiset ominaisuudet*

Linetsolidi on synteettinen bakteerilääke, joka kuuluu uuteen oksatsolidinoni-nimiseen mikrobilääkeryhmään. Sillä on *in vitro* -aktiiviteettia aerobisia grampositiivisia bakteereja ja anaerobisia mikrobeja vastaan. Linetsolidi estää selektiivisesti bakteerien proteiinisynteesiä ainutlaatuisen vaikutusmekanismin kautta. Linetsolidi sitoutuu bakteerin ribosomiin (23S alayksikössä 50S) ja estää toiminnallisen 70S-initiaatiokompleksin muodostumisen, joka on olennainen osa translaatiota.

Linetsolidin postantibioottinen vaikutus *Staphylococcus aureukseen in vitro* kesti noin 2 tuntia. Eläinmalleissa sen postantibioottinen vaikutus *Staphylococcus aureukseen in vivo* kesti 3,6 tuntia ja *Streptococcus pneumoniae*en 3,9 tuntia. Eläintutkimuksissa tehon tärkein farmakodynaaminen parametri oli aika, jona linetsolidin pitoisuus plasmassa ylitti infektoivalle mikrobille määritetyn pienimmän bakteerin kasvua estävän lääkeainepitoisuuden (minimum inhibitory concentration, MIC).

#### *Raja-arvot*

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitean määrittelemät herkkyysrajat (MIC, pienimmät bakteerien kasvua estävät lääkeainepitoisuudet) stafylokoille ja enterokokeille ovat: herkkä  $\leq 4$  mg/l ja resistentti  $>4$  mg/l. Herkkyysrajat streptokokeille (myös *S. pneumoniae*) ovat: herkkä  $\leq 2$  mg/l ja resistentti  $>4$  mg/l.

Lajeihin liittymättömät MIC-herkkyysrajat ovat: herkkä  $\leq 2$  mg/l ja resistentti  $>4$  mg/l. Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella ja ne ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyystestausta ei suositella.

#### *Herkkyys*

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi.

| Luokka   |
|--|
| <p>Herkät mikro-organismit</p> <p>Grampositiiviset aerobit:<br/> <i>Enterococcus faecalis</i><br/> <i>Enterococcus faecium</i>*<br/> <i>Staphylococcus aureus</i>*<br/>           Koagulaasinegatiiviset stafylokokit<br/> <i>Streptococcus agalactiae</i>*<br/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>*<br/> <i>Streptococcus pyogenes</i>*<br/>           C-ryhmän streptokokit<br/>           G-ryhmän streptokokit</p> <p>Grampositiiviset anaerobit:<br/> <i>Clostridium perfringens</i><br/> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i><br/> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit</p> |
| <p>Resistentit mikro-organismit</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i><br/> <i>Moraxella catarrhalis</i><br/> <i>Neisseria</i>-lajit<br/> <i>Enterobacteriaceae</i><br/> <i>Pseudomonas</i>-lajit</p>  |

\*Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla valmisteelle hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa.

Vaikka linetsolidi osoittaa jonkinlaista *in vitro* -aktiiviteettia *Legionella*-, *Chlamydia pneumoniae*- ja *Mycoplasma pneumoniae* -mikrobeja vastaan, tiedot sen kliinisestä tehosta niitä vastaan ovat riittämättömät.

#### Resistenssi

##### *Ristiresistenssi*

Linetsolidin vaikutusmekanismi eroaa muiden antibioottiryhmien vaikutusmekanismeista. *In vitro* -tutkimukset kliinisillä isolaateilla (mukaan lukien metisilliinille resistentit stafylokokit, vankomysiinille resistentit enterokokit ja penisilliinille ja erytromysiinille resistentit streptokokit) osoittavat, että linetsolidi on tavallisesti aktiivinen sellaisia mikro-organismeja vastaan, jotka ovat resistenttejä yhdelle tai useammalle muulle mikrobilääkeryhmälle.

Linetsolidiresistenssiin liittyy pistemutaatioita 23S rRNA:ssa.

Kuten muidenkin antibioottien kohdalla, mikrobien herkkyyden linetsolidillekin on todettu vähenevän, kun sitä käytetään vaikeahoitoisissa infektioissa ja/tai pitkäkestoisesti. Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureus*ella ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla. Tämä on yleensä liittynyt pitkittyneisiin hoitjaksoihin, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Jos sairaalassa todetaan antibiooteille resistenttejä mikrobeja, on tärkeää kiinnittää huomiota infektion kontrolloimiseen tähtääviin toimiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa

##### *Tutkimukset pediatriisilla potilailla:*

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin linetsolidin (10 mg/kg 8 tunnin välein) ja vankomysiinin (10–

15 mg/kg 6–24 tunnin välein) tehoa resistenttien tai resistenteiksi epäiltyjen grampositiivisten patogeeniin aiheuttamien infektioiden hoidossa (mukaan lukien sairaalakeuhkokuume, komplisoituneet ihon ja ihonalaisen kudoksen tulehdukset, katettrin käyttöön liittyvä bakteremia, tuntemattomasta syystä johtuva bakteremia ja muut infektiot) lapsilla, joiden ikä vaihteli syntymästä 11 vuoteen. Kliinistä paranemista havaittiin 89,3 prosentilla (134/150) linetsolidiryhmässä ja 84,5 prosentilla (60/71) vankomysiiniryhmässä (95 % CI: -4,9, 14,6).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Linezolid Mylan-valmiste sisältää pääasiassa (s)-linetsolidia, joka on biologisesti aktiivinen ja metaboloituu inaktiiviksi johdoksiksi.

### Imeytyminen

Suun kautta annettu linetsolidi imeytyy nopeasti ja laajalti. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa annosta. Linetsolidin absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus (anto suun kautta ja laskimoon tutkimuksessa, jossa oli ristikkäisasetelma) on täydellinen (noin 100 %). Ruoka ei vaikuta imeytymiseen merkittävästi. Imeytyminen oraalisuspensiosta on samaa luokkaa kuin kalvopäällysteisistä tableteista.

Kun linetsolidia annettiin 600 mg laskimoon kahdesti vuorokaudessa, sen plasman  $C_{\max}$  - ja  $C_{\min}$  -arvot (keskiarvo ja [keskihajonta]) vakaassa tilassa olivat 15,1 [2,5] mg/l ja 3,68 [2,68] mg/l.

Eräissä toisessa tutkimuksessa, jossa linetsolidia annettiin 600 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa kunnes vakaa tila oli saavutettu,  $C_{\max}$  - ja  $C_{\min}$  -arvoiksi määritettiin 21,2 [5,8] mg/l ja 6,15 [2,94] mg/l. Vakaa tila saavutetaan toiseen hoitopäivään mennessä.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on vakaassa tilassa keskimäärin 40–50 litraa terveillä aikuisilla, mikä on lähellä elimistön kokonaisnestetilavuutta. Linetsolidi sitoutuu plasman proteiineihin noin 31-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta.

Linetsolidin pitoisuudet on määritetty erilaisissa ruumiinnesteissä, jotka on saatu rajoitetulta määrältä vapaaehtoisia koehenkilöitä usean linetsolidiannoksen jälkeen. Linetsolidin sylki/plasmasuhde oli 1,2:1,0 ja hiki/plasmasuhde 0,55:1,0. Vakaan tilan huippupitoisuuden saavuttamishetkellä keuhkoepiteeliä peittävän nesteen suhdeluku oli 4,5:1,0 ja alveolisolujen 0,15:1,0. Eräissä pienessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla koehenkilöillä oli ventrikuloperitoneaalinen suntti ja olennaisilta osin tulehtumattomat aivokalvot, linetsolidin aivoselkäydinneste/plasma-suhde oli huippupitoisuuden saavuttamishetkellä 0,7:1,0 usean linetsolidiannoksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Linetsolidi metaboloituu ensisijaisesti morfoliiniinrenkaan hapettumisen kautta. Sen seurauksena muodostuu pääasiassa kaksi inaktiivista avorenkaista karboksyylihappojohdosta: aminoetoksietikkahappo-metaboliitti (PNU-142300) ja hydroksietyylyglysiini-metaboliitti (PNU-142586). Hydroksietyylyglysiini-metaboliitti (PNU-142586) on vallitseva metaboliitti ihmisellä, ja sen arvellaan muodostuvan ei-entsyymaattisen prosessin kautta. Aminoetoksietikkahappo-metaboliittia (PNU-142300) muodostuu vähemmän. Myös muita vähäisempiä inaktiivisia metaboliitteja on kuvattu.

### Eliminaatio

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, linetsolidi erittyy vakaassa tilassa pääasiassa virtsaan PNU-142586-metaboliittina (40 %), kantälääkkeenä (30 %) ja PNU-142300-metaboliittina (10 %). Ulostesta kantälääkettä ei voida mitata käytännöllisesti katsoen lainkaan, kun taas jokaisesta annoksesta noin 6 % erittyy ulosteeseen PNU-142586-metaboliittina ja noin 3 % PNU-142300-metaboliittina. Linetsolidin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 5–7 tuntia.

Muun kuin munuaispuhdistuman osuus linetsolidin kokonaispuhdistumasta on noin 65 %. Havaintojen mukaan linetsolidin puhdistumassa havaitaan lievää epälineaarisuutta annosten suurenemisen myötä.

Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla. Ero puhdistumassa on kuitenkin pieni eikä vaikuta näennäiseen eliminaation puoliintumisaikaan.

### Erityisryhmät

*Munuaisten vajaatoiminta:* 600 mg kerta-annoksen jälkeen altistus linetsolidin kahdelle päämetaboliitille plasmassa 7–8-kertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min). Kantalääkkeen AUC-arvo ei kuitenkaan suurentunut. Vaikka linetsolidin päämetaboliitit eliminoituvat jossain määrin hemodialyysissä, metaboliittien pitoisuudet plasmassa 600 mg kerta-annoksen saaneilla potilailla olivat dialyysin jälkeen yhä huomattavasti suuremmat kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Kun kahden päämetaboliitin huippupitoisuudet plasmassa mitattiin usean vuorokauden annon jälkeen 24:llä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (joista 21 sai säännöllistä hemodialyysihoitoa), ne olivat noin kymmenkertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Linetsolidin huippupitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet.

Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu, koska tällä hetkellä on saatavissa vain vähän turvallisuustietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Maksan vajaatoiminta:* Rajallisten tietojen perusteella linetsolidin, PNU-142300-metaboliitin ja PNU-142586-metaboliitin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (so. Child-Pughin luokka A tai B). Linetsolidin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (so. Child-Pughin luokka C). Koska linetsolidi metaboloituu elimistössä ei-entsyymaattisesti, maksan toiminnan heikkenemisen ei oleteta muuttavan linetsolidin metaboliaa merkitsevästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### *Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)*

Ei ole olemassa riittävää tietoa linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla). Siksi linetsolidin käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.2). Turvallisten ja tehokkaiden annossuositusten antamiseksi tarvitaan vielä lisätutkimuksia. Farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että linetsolidin puhdistuma (ruumiinpainon perusteella) oli kerta-annoksen ja usean annoksen jälkeen suurempi pediatrisilla potilailla (ikä 1 viikko–12 vuotta) kuin aikuisilla, mutta että puhdistuma pieneni iän myötä.

Kun linetsolidia annettiin 10 mg/kg vuorokaudessa kahdeksan tunnin välein lapsille, joiden ikä vaihteli yhdestä viikosta 12 vuoteen, altistus oli lähes sama kuin altistus, joka saavutetaan aikuisilla annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

Linetsolidin systeeminen puhdistuma (ruumiinpainon perusteella) suurenee nopeasti enintään viikon ikäisillä vastasyntyneillä ensimmäisen elinvuikon aikana. Siksi annos 10 mg/kg vuorokaudessa kahdeksan tunnin välein tuottaa vastasyntyneille suurimman systeemisen linetsolidialtistuksen ensimmäisenä syntymän jälkeisenä päivänä. Tämän annostuksen ei kuitenkaan oleteta aiheuttavan linetsolidin liiallista kertymistä elimistöön ensimmäisen elinvuikon aikana, koska myös puhdistuma suurenee nopeasti tänä aikana.

Linetsolidin farmakokinetiikka nuorilla (12–17-vuotiailla) oli samanlainen kuin aikuisilla 600 mg:n annoksen jälkeen. Altistus on siksi sama linetsolidia 600 mg vuorokaudessa 12 tunnin välein saavilla nuorilla kuin samaa annostusta käyttävillä aikuisilla.

Pediatrisilla potilailla, joilla oli ventrikuloperitoneaalinen suntti ja joille annettiin linetsolidia 10 mg/kg joko 12 tai 8 tunnin välein, havaittiin vaihtelevia linetsolidipitoisuuksia aivoselkäydinnesteessä kerta-annoksen tai usean annoksen jälkeen. Terapeuttisia pitoisuuksia aivoselkäydinnesteessä ei saavutettu tai pystytty ylläpitämään. Siksi linetsolidin käyttöä ei suositella keskushermoston infektiota sairastavien lapsipotilaiden empiiriseen hoitoon.

*Iäkkäät potilaat:* Linetsolidin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä muutoksia 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

*Naispotilaat:* Linetsolidin jakautumistilavuus naisilla on lievästi pienempi kuin miehillä ja sen keskimääräinen puhdistuma on noin 20 % pienempi ruumiinpainon suhteen korjattuna. Linetsolidin pitoisuudet plasmassa ovat naisilla suuremmat, minkä voidaan osittain katsoa johtuvan eroista ruumiinpainossa. Koska linetsolidin keskimääräisessä puoliintumisajassa ei ole merkittävää eroa miesten ja naisten välillä, sen pitoisuuksien naisten plasmassa ei oleteta nousevan huomattavasti yli tasojen, joiden tiedetään olevan hyvin siedettyjä. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Linetsolidi heikensi urosrottien hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä altistuksilla, jotka olivat lähimain samaa tasoa kuin ihmisellä. Nämä vaikutukset olivat korjautuvia sukukypsillä eläimillä, mutta eivät korjautuneet nuorilla eläimillä, joita hoidettiin linetsolidilla lähes koko niiden sukupuolisen kypsyysvaiheen ajan.

Täysikasvuisilla urosrotilla havaittiin rakenteellisia poikkeavuuksia kivesten siittiöissä sekä lisäkivesten epiteelisolujen hypertrofiaa ja hyperplasiaa. Linetsolidi näytti vaikuttavan rotan siittiösolujen kypsymiseen. Testosteronillisella ei ollut vaikutusta linetsolidin välittämiin hedelmällisyysvaikutuksiin. Lisäkivesten hypertrofiaa ei havaittu koirilla, joille hoitoa annettiin yhden kuukauden ajan, vaikkakin muutokset eturauhasen, kivesten ja lisäkivesten painoissa olivat ilmeisiä.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei todettu teratogeenisia vaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat hiirillä neljä kertaa suuremmat ja rotilla yhtä suuret kuin ihmisellä. Nämä samat linetsolidipitoisuudet olivat kuitenkin toksisia tiineille hiirille ja niihin liittyi alkiokuolemien lisääntymistä, mukaan lukien koko poikueen menetyksiä, sikiöpainon pienenemistä ja tutkimuksissa käytetyn hiirikannan normaaliin geneettiseen alttiuteen liittyvien rintalastan poikkeavuuksien pahentumista. Rotilla todettiin lievää emotoksisuutta altistustasoilla, jotka olivat alhaisemmat kuin kliinisessä altistuksessa. Lisäksi todettiin lievää sikiötoksisuutta, joka ilmeni sikiöpainon pienenemisenä, rintalastan segmenttien puutteellisena luutumisenä, poikasten eloonjääneisyyden heikentymisenä ja lievänä kypsyysviiveinä. Kun nämä samat poikaset paritettiin, esiintyi korjautuvaa ja annoksesta riippuvaista implantaatiota edeltävien menetysten (pre-implantation loss) lisääntymistä ja siihen liittyvää vastaavaa hedelmällisyyden heikkenemistä. Kaniineilla sikiöpaino pieneni vain kun emolla ilmeni toksisuutta (kliiniset löydökset, vähentynyt painonnousu ja ruoankulutus) matalilla altistustasoilla, jotka olivat 0,06-kertaisia verrattuna AUC-arvoihin perustuvaan oletettuun altistukseen ihmisellä. Kaniini on eläinlajina tunnetusti herkkä antibioottien vaikutuksille.

Linetsolidi ja sen metaboliitit kulkeutuvat imettävien rottien rintamaitoon, ja maidosta mitatut pitoisuudet olivat suurempia kuin emon plasmassa.

Linetsolidi aiheutti korjautuvaa luuydinsuppressiota rotilla ja koirilla.

Rotilla, jotka saivat linetsolidia 80 mg/kg/vrk suun kautta 6 kuukauden ajan, todettiin lonkkahermoissa aksonien korjautumatonta minimaalista tai lievää rappeutumista. Tällä annostasolla todettiin myös lonkkahermon minimaalista rappeutumista yhdellä uroksella 3 kuukauden kohdalla tehdyssä ruumiinavauksessa. Näköhermon rappeutumisesta etsittiin näyttöä tekemällä perfuusiolla fiksoiduista kudoksista sensitiivinen morfologinen arvio. 6 kuukauden annostelun jälkeen näköhermon minimaalinen tai kohtalainen rappeutuminen oli ilmeistä kahdella urosrotalla kolmesta, mutta suora yhteys lääkkeeseen oli epäselvä löydöksen akuutin luonteen ja epäsymmetrisen jakautumisen vuoksi. Havaittu näköhermon rappeutuminen oli mikroskooppisessa tutkimuksessa verrattavissa näköhermon spontaaniin toispuoleiseen rappeutumiseen, jota on ilmoitettu iäkkäillä rotilla ja joka voi johtua yleisen taustamuutoksen pahenemisesta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, paitsi mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on mainittu. Karsinogeenisuus-/onkogeneenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska annostelun kesto on lyhyt eikä genotoksisuutta ole havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glukoosimonohydraatti

Natriumsitraatti (E 331)

Vedetön sitruunahappo (E 330)

Kloorivetyhappo (E 507) (10-prosenttisena liuksena; pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (E 524) (10-prosenttisena liuksena; pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tähän infuusionesteeseen ei saa lisätä mitään lisäaineita. Jos linetsolidi on tarkoitus antaa samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lääkkeet on annettava erikseen niiden omien käyttöohjeiden mukaan. Samoin jos saman laskimolinjan kautta on tarkoitus infusoida useita lääkkeitä peräkkäin, linja on huuhdeltava yhteensopivalla infuusionesteellä sekä ennen linetsolidin antoa että sen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Linetsolidi-infuusionesteen tiedetään olevan fysikaalisesti yhteensopimaton seuraavien lääkeaineiden kanssa: amfoterisiini B, klooripromatsiinihydrokloridi, diatsepaami, pentamidiini-isetionaatti, erytromysiinilaktobionaatti, natriumfenytoiini ja sulfametoksatsoli / trimetopriimi. Se on myös kemiallisesti yhteensopimaton natriumkeftriaksonin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

Ennen avaamista: 30 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Jos infuusiopussin avaamismenetelmä ei poista mikrobikontaminaation riskiä, valmiste tulisi mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa (suojuksessa ja ulkopakkauksessa) käyttöhetkeen asti. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kirkas, väritön tai kellertävä polypropyleenistä valmistettu yksi- tai kaksiporttinen infuusiopussi läpinäkyvässä foliolaminaattipussissa. Infuusiopussi sisältää 300 ml infuusionestettä ja se on pakattu laatikkoon.

Laatikko, jossa on 1\*, 2\*\*, 5, 10, 20 tai 25 infuusiopussi(a). Lisäksi joitakin edellä mainittuja laatikoita toimitetaan myös seuraavan kokoisina sairaalapakkauksina:

\*5, 10 tai 20

\*\*3, 6 tai 10

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain yhtä käyttökertaa varten. Poista infuusiopussin suojusta vasta juuri ennen käyttöä. Tarkista pussi vuotojen varalta puristelemalla pussia lujasti. Jos pussi vuotaa, älä käytä sitä, koska sen steriiliys saattaa olla heikentynyt. Infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja vain kirkasta nestettä, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä näitä infuusiopusseja sarjaliitännöissä. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Älä yhdistä osittain käytettyä infuusiopussia nesteensiirtolaitteeseen enää uudelleen.

Linezolid Mylan -infuusioneste on yhteensopiva seuraavien liuosten kanssa: 5 % glukoosi-infusioneste, 0,9 % natriumkloridi-infusioneste ja Ringerin laktaatti-injektioneste (Hartmannin injektioneste).

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33442

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.1.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.1.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linezolid Mylan 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2 mg linezolid. Varje 300 ml infusionspåse innehåller 600 mg linezolid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 ml infusionsvätska, lösning, innehåller 0,38 mg natrium.

En 300 ml infusionspåse innehåller 114 mg natrium.

1 ml infusionsvätska, lösning, innehåller 48 mg glukos.

En 300 ml infusionspåse innehåller 14,4 g glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Isoton, klar, färglös till gul lösning.

Lösningens pH är 4,5-5,0.

Osmolalitet är 270–330 mosmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Nosokomial pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni

Linezolid är avsett för vuxna för behandling av samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni när dessa med säkerhet eller sannolikt orsakas av känsliga grampositiva bakterier. Vid fastställande av om linezolid är en lämplig behandling skall hänsyn tas till resultaten av mikrobiologiska analyser och information om prevalensen av antibiotikaresistens bland grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1 för uppgift om aktuella organismer).

Linezolid är inte aktivt mot infektioner förorsakade av gramnegativa patogener. Specifik behandling mot gramnegativa organismer ska sättas in samtidigt om en gramnegativ patogen har dokumenterats eller misstänks.

Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.4).

Linezolid är avsett för vuxna för behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner **endast** när mikrobiologiska tester har fastställt att infektionen har orsakats av känsliga grampositiva bakterier.

Linezolid är inte aktivt mot infektioner förorsakade av gramnegativa patogener. Linezolid ska användas till patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner med känd eller möjlig samtidig infektion med gramnegativa organismer endast om annan behandling inte finns tillgänglig (se avsnitt 4.4). Under dessa omständigheter ska behandling mot gramnegativa organismer sättas in samtidigt.

Linezolidbehandling ska endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist, såsom klinisk mikrobiolog eller infektionsläkare.

**Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibakteriella preparat skall beaktas.**

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Linezolid infusionsvätska, filmdragerade tabletter eller oral suspension kan användas som initial behandling.

Patienter som inleder behandlingen parenteralt kan övergå till oral behandling när detta är kliniskt indicerat. Vid sådan övergång krävs ingen dosjustering eftersom linezolid har en oral biotillgänglighet på nära 100 %.

*Rekommenderad dosering och behandlingstid för vuxna:*

Behandlingstiden är beroende av den aktuella patogena organismen, infektionens lokalisering och svårighetsgrad, samt av patientens kliniska svar på behandlingen.

Följande rekommenderade behandlingstider avspeglar de tider som använts vid kliniska prövningar. Kortare behandlingstider kan vara lämpliga för vissa infektionstyper, men har inte utvärderats i kliniska prövningar.

Den längsta behandlingstiden är 28 dagar. Säkerhet och effekt för användning av linezolid under längre tid än 28 dagar har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Vid infektioner som är förknippade med samtidig bakteriemi krävs ingen ökning av den rekommenderade dosen eller behandlingstiden.

Doseringsrekommendationerna för infusionsvätska och tabletter/granulat för oral suspension är identiska och är enligt följande.

| <i>Infektioner</i>                        | <i>Dosering</i>            | <i>Behandlingstid</i> |
|---|----------------------------|-----------------------|
| Nosokomial pneumoni                       | 600 mg två gånger dagligen | 10-14 dagar i följd   |
| Samhällsförvärd pneumoni                  |                            |                       |
| Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner | 600 mg två gånger dagligen |                       |

*Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt för linezolid för barn (<18 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

*Äldre:* Ingen dosjustering behövs.

*Nedsatt njurfunktion:* Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

*Svårt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min):* Ingen dosjustering behövs. Eftersom den kliniska signifikansen av högre exponeringsnivåer (upp till 10 gånger) för de två huvudmetaboliterna hos patienter med svår njurinsufficiens ej är känd, bör dock linezolid användas med särskild försiktighet till dessa patienter, och endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken.

Då ungefär 30 % av en dos linezolid elimineras under 3 timmars hemodialys bör linezolid ges efter dialysbehandlingen hos sådana patienter. De huvudsakliga metaboliterna av linezolid elimineras i viss

utsträckning vid hemodialys, men koncentrationerna av dessa metaboliter är fortfarande avsevärt högre efter dialys än hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens.

Linezolid bör därför användas med särskild försiktighet vid behandling av patienter med svår njurinsufficiens som behandlas med dialys, och endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken.

Erfarenheter saknas rörande linezolidbehandling av patienter som genomgår kontinuerlig ambulande peritonealdialys (CAPD) eller alternativa behandlingsformer för njursvikt (annat än hemodialys).

*Nedsatt leverfunktion:* Ingen dosjustering behövs. Det finns dock endast begränsade kliniska data och linezolid bör användas till patienter med nedsatt leverfunktion endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken (se punkt 4.4 och 5.2).

#### Administreringssätt

Den rekommenderade dosen av linezolid ska administreras intravenöst eller oralt två gånger dagligen.

*Administreringsväg:* Intravenös användning.

Infusionsvätskan ska administreras under 30 till 120 minuter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Linezolid bör ej ges till patienter som behandlas med läkemedel som hämmar monoaminoxidasa eller B (t.ex. fenelzin, isokarboxacid, selegilin, moklobemid) eller som under de föregående två veckorna tagit ett sådant läkemedel.

Såvida inte resurser för noggrann observation av patienten och övervakning av patientens blodtryck finns tillgängliga bör linezolid ej ges till patienter vid följande kliniska tillstånd eller vid följande samtidig medicinerings:

- Patienter med obehandlad hypertoni, feokromocytom, karcinoid, tyreotoxikos, bipolär depression, schizoaftektiv störning, akut förvirringstillstånd.
- Patienter som tar något av följande läkemedel: serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4), tricykliska antidepressiva medel, serotonin 5-HT<sub>1</sub>-receptoragonister (triptaner), sympatomimetiska medel med direkt eller indirekt verkan (inklusive adrenerga bronkodilaterare, pseudoefedrin och fenylpropanolamin), vasopressiva medel (t.ex. adrenalin, noradrenalin), dopaminerga medel (t.ex. dopamin, dobutamin), petidin eller buspiron.

Data från djurförsök tyder på att linezolid och dess metaboliter kan passera över till modersmjölk. Amning bör således avbrytas innan linezolid administreras och amningsuppehåll göras under hela behandlingstiden (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression (inkluderande anemi, leukopeni, pancytopeni och trombocytopeni) har rapporterats hos patienter som behandlas med linezolid. I de fall där utgången är känd har de påverkade hematologiska parametrarna återgått till de nivåer som förelåg före behandlingen när behandling med linezolid avbröts. Risken för dessa effekter förefaller ha samband med behandlingstiden. Äldre patienter som behandlas med linezolid kan löpa större risk att uppleva blodsjukdom jämfört med yngre patienter. Trombocytopeni kan uppträda oftare hos patienter med svår njurinsufficiens, oavsett om de behandlas med dialys eller ej. Därför rekommenderas en noggrann övervakning av blodstatus hos patienter som har anemi, granulocytopeni eller trombocytopeni, patienter som får samtidig medicinerings som kan sänka hemoglobinnivån, övriga blodvärden eller inverka negativt på trombocytfunktionen, patienter som har svår njurinsufficiens och patienter som behandlas under längre

tid än 10-14 dagar. Till sådana patienter bör linezolid endast ges när hemoglobinnivån, blodstatus och antalet trombocyter kan övervakas noggrant.

Om signifikant myelosuppression uppträder under behandling med linezolid bör terapin avbrytas om det inte bedöms vara absolut nödvändigt att fortsätta med behandlingen. I sådana fall skall blodstatus övervakas noggrant och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in.

Dessutom rekommenderas att fullständig blodstatus (inklusive hemoglobinnivån, trombocyt- och leukocyttal samt differentialräkning av leukocyter) kontrolleras varje vecka hos patienter som behandlas med linezolid, oavsett blodstatus före behandlingen.

I studier av s.k. ”compassionate use” rapporterades allvarlig anemi oftare hos patienter som behandlades med linezolid under längre tid än den maximalt rekommenderade behandlingstiden 28 dagar. Dessa patienter behövde oftare få blodtransfusion. Fall av anemi som krävde blodtransfusion har också rapporterats efter lansering av produkten, oftast hos patienter som behandlats mer än 28 dagar.

Fall av sideroblastisk anemi har rapporterats efter lansering av läkemedlet. I de fall där tiden för uppkomsten av anemin var känd hade de flesta patienterna behandlats med linezolid mer än 28 dagar. De flesta patienterna tillfrisknade helt eller delvis då behandlingen med linezolid avbröts med eller utan behandling av anemin.

#### *Obalans i mortalitet i klinisk prövning med patienter med kateterrelaterade, grampositiva septikemier*

I en öppen klinisk prövning med allvarligt sjuka patienter med infektioner i anslutning till intravaskulära katetrar iaktogs en överdödlighet hos patienter som behandlades med linezolid, jämfört med vankomycin/dikloxacillin/oxacillin [78/363 (21,5 %) jämfört med 58/363 (16,0 %)]. Den faktor som huvudsakligen påverkade mortaliteten var förekomst av infektion av grampositiva bakterier vid studiestarten. Mortaliteten var nästan densamma i de båda behandlingsarmarna hos patienter med infektioner förorsakade enbart av grampositiva organismer (oddskvot 0,96; 95 % konfidensintervall: 0,58-1,59) men var signifikant högre ( $p=0,0162$ ) i linezolidarmen hos patienter med någon annan patogen eller ingen patogen vid studiestarten (oddskvot 2,48; 95 % konfidensintervall: 1.38- 4.46). Den största skillnaden inträffade under behandling och inom sju dagar efter att behandlingen avslutats. Fler patienter i linezolidarmen förvärvade gramnegativa patogener under prövningen och avled av infektioner förorsakade av gramnegativa patogener och av polymikrobiella infektioner. Därför bör linezolid endast användas vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner med känd eller möjlig samtidig infektion orsakad av gramnegativa organismer om det inte finns någon annan behandling tillgänglig (se avsnitt 4.1). Under dessa omständigheter ska behandling mot gramnegativa organismer sättas in samtidigt.

#### *Antibiotikaassocierad diarré och kolit*

Antibiotikaassocierad diarré och antibiotikaassocierad kolit, inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-associerad diarré, har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive linezolid, och varierar i allvarlighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att beakta denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under och efter behandling med linezolid. Om antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive linezolid, avbrytas och adekvata åtgärder vidtas omedelbart. Läkemedel som hämmar tarmperistaltiken är kontraindicerat i denna situation.

#### *Mjölksyraacidosis*

Mjölksyraacidosis har rapporterats under användning med linezolid. Patienter som utvecklar symptom på metabolisk acidosis som återkommande illamående eller kräkningar, magsmärtor, låga bikarbonatnivåer eller hyperventilering under behandling med linezolid kräver omedelbar läkarvård. Om mjölksyraacidosis inträffar ska nyttan av fortsatt behandling med linezolid vägas mot den potentiella risken.

#### *Mitokondriell dysfunktion*

Linezolid hämmar den mitokondriella proteinsyntesen. Biverkningar så som mjölksyraacidosis, anemi eller neuropati (optikus eller perifer) kan inträffa som ett resultat av denna hämning och dessa biverkningar är mer vanliga då läkemedlet ges under mer än 28 dagar.

#### *Serotonergt syndrom*

Spontana fall av serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3) förutom då samtidig administrering är absolut nödvändigt. I dessa fall ska patienterna noga övervakas för tecken och symtom på serotonergt syndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyrexia, hyperreflexi och bristande koordinationsförmåga. Om tecken eller symtom uppstår bör läkaren överväga att avsluta den ena eller båda behandlingarna. Om behandlingen med det samtidigt administrerade serotonerga medlet avslutas kan utsättningssymtom förekomma.

#### *Perifer neuropati och optikusneuropati*

Perifer neuropati så väl som optikusneuropati samt optikusneurit som i vissa fall lett till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med linezolid. Huvudsakligen gäller det patienter som behandlats under längre tid än den maximalt rekommenderade behandlingstiden på 28 dagar.

Alla patienter ska uppmanas att rapportera symtom på synförsämringar såsom förändrad synskärpa, förändrat färgseende, dimsyn eller synfältsdefekter. Undersökning bör omedelbart utföras om sådana symtom uppstår, med remiss till ögonläkare om så krävs. Om en patient tar linezolid under en längre period än de rekommenderade 28 dagarna ska synen kontrolleras regelbundet.

Vid perifer neuropati eller optikusneuropati ska fortsatt behandling med linezolid vägas mot eventuella risker.

Det kan finnas en ökad risk för neuropatier då linezolid används av patienter som samtidigt använder eller tidigare har använt antimykobakteriella läkemedel mot tuberkulos.

#### *Krampanfall*

Krampanfall har rapporterats förekomma hos patienter som behandlas med linezolid. Hos de flesta av dessa fall fanns kramper i anamnesen eller riskfaktorer för kramper. Patienterna bör uppmanas att informera sin läkare om de har kramper i anamnesen.

#### *MAO-hämmare*

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Vid de doser som används vid antibakteriell terapi uppträder dock inga antidepressiva effekter. Data gällande interaktioner och säkerhet vid användning av linezolid till patienter med underliggande tillstånd och/eller vid samtidig medicinering med läkemedel som kan innebära risk för MAO-hämning är mycket begränsade. Behandling med linezolid rekommenderas därför inte under sådana omständigheter, såvida inte noggrann övervakning av patienten kan ske (se avsnitt 4.3 och 4.5).

#### *Användning med tyraminrika livsmedel*

Patienter bör avrådas från att förtära större mängder tyraminrika livsmedel (se avsnitt 4.5).

#### *Superinfektion*

Effekterna av behandling med linezolid på normalfloran har inte utvärderats i kliniska prövningar.

Användning av antibiotika kan ibland ge upphov till tillväxt av motståndskraftiga organismer. Under kliniska prövningar fick till exempel cirka 3 % av patienterna en läkemedelsrelaterad candidainfektion vid de rekommenderade doserna av linezolid. Om superinfektion uppträder under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

#### *Särskilda patientgrupper*

Linezolid ska användas med särskild försiktighet hos patienter med svår njurinsufficiens, och endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms överstiga den teoretiska risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Linezolid bör ges till patienter med svår leverinsufficiens endast om den förväntade nyttan bedöms överstiga den teoretiska risken (se punkt 4.2 och 5.2).

#### *Nedsättning av fertilitet*

Hos vuxna hanrättor som utsattes för ungefär samma nivåer som de förväntade nivåerna hos människa, minskade linezolid reversibelt fertiliteten och framkallade onormal spermimorfologi. Det finns inga uppgifter om linezolid eventuella effekter på mannens reproduktionssystem (se avsnitt 5.3).

#### *Kliniska prövningar*

Säkerhet och effekt för användning av linezolid i mer än 28 dagar har inte fastställts.

Kontrollerade kliniska prövningar har inte inkluderat patienter med diabetiska fotsår, trycksår eller ischemiska sår, svåra brännskador eller gangrän. Det finns således begränsad erfarenhet av behandling med linezolid vid dessa tillstånd.

#### *Hjälpämnen*

En ml infusionsvätska innehåller 48 mg (dvs. 14,4 g/300 ml) glukos. Detta ska beaktas vid behandling av patienter med diabetes mellitus eller andra sjukdomar associerade med glukosintolerans. En ml infusionsvätska innehåller även 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrium. Natriuminnehållet bör beaktas vid behandling av patienter som ordinerats saltfattig kost.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *MAO-hämmare*

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Data gällande interaktioner och säkerhet vid användning av linezolid till patienter vid samtidig medicinering med läkemedel som kan innebära risk för MAO-hämning är mycket begränsade. Behandling med linezolid rekommenderas därför inte under sådana omständigheter, såvida inte noggrann övervakning av patienten kan ske (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Potentiella interaktioner resulterande i ökning av blodtrycket*

Hos friska frivilliga med normalt blodtryck förstärkte linezolid de blodtrycksökningar som orsakades av pseudoefedrin och fenylpropanolaminhydroklorid. Samtidig administrering av linezolid och antingen pseudoefedrin eller fenylpropanolamin gav genomsnittliga ökning av det systoliska blodtrycket på omkring 30-40 mmHg, jämfört med 11-15 mmHg vid administrering av enbart linezolid, 14-18 mmHg vid administrering av enbart pseudoefedrin eller fenylpropanolamin och 8-11 mmHg vid administrering av placebo. Inga liknande studier har gjorts på försökspersoner med förhöjt blodtryck. Vid samtidig administrering av linezolid och läkemedel med vasopressiv verkan, inklusive dopaminerga medel, rekommenderas att dessa titreras noggrant för att uppnå önskad verkan.

#### *Möjliga serotonerga interaktioner*

Den möjliga läkemedelsinteraktionen med dextrometorfan undersöktes hos friska frivilliga. Försökspersonerna fick dextrometorfan (två doser om 20 mg med 4 timmars mellanrum) med eller utan linezolid. Inga tecken på serotonergt syndrom (förvirring, delirium, oro, darrningar, rodnad, perspiration och hög feber) har noterats hos de friska försökspersoner som fått linezolid och dextrometorfan.

Erfarenhet efter marknadsföring av produkten: en rapport har inkommit där en patient erfarit symtom liknande dem vid serotonergt syndrom vid intag av linezolid och dextrometorfan. Symtomen upphörde vid utsättande av båda läkemedlen.

Under klinisk användning av linezolid tillsammans med serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåteruptagshämmare (SSRI) har fall av serotonergt syndrom

rapporterats. Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), men hantering av patienter för vilka samtidig behandling med linezolid och serotonerga medel är absolut nödvändig beskrivs i avsnitt 4.4.

#### *Användning med tyraminrika livsmedel*

Ingen signifikant blodtryckshöjning uppmättes hos försökspersoner som fick både linezolid och mindre än 100 mg tyramin. Detta tyder på att det enbart är nödvändigt att undvika förtäring av stora mängder mat och dryck med högt tyramininnehåll (t.ex. lagrad ost, jästextrakt, odestillerade alkoholdrycker och fermenterade sojaprodukter, exempelvis sojasås).

#### *Läkemedel metaboliserade via cytokrom P-450*

Linezolid metaboliseras ej mätbart genom cytokrom P-450-systemet (CYP) och hämmar inga av de kliniskt signifikanta CYP-isoformerna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) hos människa. Linezolid inducerar inte heller P450-isozymer hos råttor. Det finns således ingen anledning att förvänta sig CYP450-inducerade läkemedelsinteraktioner med linezolid.

#### *Rifampicin*

Effekten av rifampicin på farmakokinetiken för linezolid studerades hos sexton friska frivilliga vuxna män som gavs 600 mg linezolid två gånger dagligen i 2,5 dagar med eller utan rifampicin 600 mg en gång dagligen i 8 dagar. Rifampicin minskade  $C_{max}$  och AUC för linezolid i medeltal med 21 % [90 % KI, 15,27] respektive 32 % [90 % KI, 27,37]. Mekanismen för denna interaktion samt den kliniska relevansen är okänd.

#### *Warfarin*

När warfarin tillfördes under linezolidbehandling vid steady state inträffade en 10 % minskning i det genomsnittliga maximala INR-värdet och en 5 % minskning av arean under kurvan (AUC) för INR. Data från patienter som fått warfarin och linezolid är otillräckliga för att avgöra om dessa resultat har någon klinisk signifikans

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av linezolid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för människa föreligger.

Linezolid ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt, dvs. endast om den potentiella nyttan överstiger den teoretiska risken.

### Amning

Data från djurförsök tyder på att linezolid och dess metaboliter kan passera över till modersmjölk. Amning bör således avbrytas innan linezolid administreras och amningsuppehåll göras under hela behandlingstiden.

### Fertilitet

I djurstudier orsakade linezolid minskad fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter bör upplysas om risken för yrsel eller symtom på nedsatt syn (beskrivet i avsnitt 4.4 och 4.8) under behandling med linezolid och avrådas från att framföra fordon och använda maskiner om något av dessa symtom uppträder.

## **4.8 Biverkningar**

I nedanstående tabell redovisas biverkningar som har rapporterats med frekvenser baserad på alla kausalitetsdata från kliniska studier som inkluderade mer än 2 000 vuxna patienter som behandlades med de rekommenderade linezoliddoserna i upp till 28 dagar.



De vanligast rapporterade biverkningarna var, diarré (8,4 %), huvudvärk (6,5 %), illamående (6,3 %) kräkningar (4,0 %). De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott var huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar. Cirka 3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av en läkemedelsrelaterad biverkning.

Ytterligare biverkningar som har rapporterats efter marknadsintroduktion anges i tabellen som ”ingen känd frekvens”, eftersom frekvensen inte kan beräknas från tillgängliga data.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med linezolid med följande frekvenser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem                               | Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )  | Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )   | Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )                  | Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)                              |
|---|--|--|--|------------------------------------|---|
| <b>Infektioner och infestationer</b>      | Candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svampinfektioner                           | Vaginit  | Antibiotikaassocierad kolit, inklusive pseudo-membranös kolit* |                                    |   |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            | Anemi*†  | Leukopeni*, neutropeni, trombocytopeni*, eosinofili  | Pancytopeni*,  |                                    | Myelosuppression*, sideroblastisk anemi*  |
| <b>Immunsystemet</b>                      |  |  |  |                                    | Anafylaxi   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |  | Hyponatremi  |  |                                    | Mjölksyraacidosis*,   |
| <b>Psykiska störningar</b>                | Insomni  |  |  |                                    |   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | Huvudvärk, smakförändringar (metallsmak), yrsel  | Konvulsioner*,, hypestesi, parestesi   |  |                                    | Serotonergt syndrom**, perifer neuropati*   |
| <b>Ögon</b>                               |  | Dimsyn*  | Förändrat synfält*   |                                    | Optikusneuropati*, optikusneurit*, synförlust*, förändrad synskärpa*, förändrat färgseende* |
| <b>Öron och balansorgan</b>               |  | Tinnitus   |  |                                    |   |
| <b>Hjärtat</b>                            |  | Arytmi (takykardi)   |  |                                    |   |
| <b>Blodkärl</b>                           | Hypertoni,   | TIA, flebit, tromboflebit  |  |                                    |   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                     | Diarré, illamående, kräkningar., lokaliserad eller generell buksmärtor, förstoppning, dyspepsi | Pankreatit, gastrit, bukspänning, muntorrhet, glossit, lös avföring, stomatit, missfärgning eller annan påverkan på tungan | Ytliga missfärgningar av tänderna                              |                                    |   |
| <b>Lever och gallvägar</b>                | Onormala leverfunktionsvärden; ökat  | Ökat totalt bilirubin  |  |                                    |   |

| Organsystem  | Vanliga<br>(≥1/100,<br><1/10)  | Mindre vanliga<br>(≥1/1 000, <1/100)  | Sällsynta<br>(≥1/10 000,<br><1/1 000) | Mycket<br>sällsynta<br>(<1/10 000) | Ingen känd<br>frekvens (kan inte<br>beräknas från<br>tillgängliga data)  |
|--|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|--|
|  | ASAT, ALAT<br>eller alkaliskt<br>fosfatas  |   |                                       |                                    |  |
| <b>Hud och subkutan<br/>vävnad</b>   | Pruritus, utslag   | Urtikaria, dermatit,<br>svettningar   |                                       |                                    | Bullösa störningar<br>som Stevens-<br>Johnson syndrom<br>och toxisk epidermal<br>nekrolys,<br>angioödem, alopeci |
| <b>Njuror och<br/>urinvägar</b>  | Förhöjt BUN  | Njursvikt,<br>polyuri, förhöjt<br>kreatinin   |                                       |                                    |  |
| <b>Reproduktions-<br/>organ och<br/>bröstkörtlar</b>                                 |  | Vulvovaginal<br>dysfunktion   |                                       |                                    |  |
| <b>Allmänna symtom<br/>och/eller symtom<br/>vid<br/>administrerings-<br/>stället</b> | Feber,<br>lokaliserad<br>smärta  | Frossa, trötthet,<br>smärta vid<br>injektionsstället, ökad<br>törst   |                                       |                                    |  |
| <b>Undersökningar</b>  | <u>Kemiska värden</u><br>Förhöjt LDH,<br>kreatinkinas,<br>lipas, amylas<br>eller blodglukos<br>(ej fasteglukos).<br>Sänkt<br>totalprotein,<br>albumin,<br>natrium eller<br>kalcium.<br>Ökning eller<br>sänkning av<br>kalium eller<br>bikarbonat.<br><br><u>Hematologiska<br/>värden</u><br>Ökning av<br>neutrofiler eller<br>eosinofiler.<br>Minskat<br>hemoglobin,<br>hematokrit eller<br>röda<br>blodkroppar.<br>Ökat eller<br>minskat<br>trombocyttal<br>eller<br>leukocyttal. | <u>Kemiska värden</u><br>Ökning av natrium<br>eller kalcium.<br>Sänkt blodglukos (ej<br>fasteglukos).<br>Ökning eller<br>minskning av klorid<br><br><u>Hematologiska<br/>värden</u><br>Ökat retikulocytal.<br>Minskat antal<br>neutrofiler. |                                       |                                    |  |

\* Se avsnitt 4.4

\*\* Se avsnitt 4.3 och 4.5

† Se nedan

Följande biverkningar av linezolid bedömdes som allvarliga i sällsynta fall: lokaliserad buksmärta, TIA (transitoriska ischemiska attacker) och hypertoni.

†I kontrollerade kliniska prövningar där linezolid gavs i upp till 28 dagar rapporterades anemi hos 2,0 % av patienterna. I ett ”compassionate use”-program med patienter med livshotande infektioner och bakomliggande sjukdomar, utvecklades anemi hos 2,5 % (33/1326) av de patienter som behandlades ≤28 dagar, jämfört med 12,3 % (53/430) hos dem som behandlades >28 dagar. Andelen patienter som utvecklade behandlingsrelaterad allvarlig anemi och behövde blodtransfusion var 9 % (3/33) för dem som behandlades ≤28 dagar och 15 % (8/53) hos dem som behandlades >28 dagar.

#### Pediatrisk population

Säkerhetsdata från kliniska studier baserade på mer än 500 pediatrika patienter (från nyfödda till 17 åriga) tyder inte på att säkerhetsprofilen för linezolid skiljer sig åt mellan pediatrika och vuxna patienter

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Någon specifik antidot är ej känd.

Inga fall av överdosering har rapporterats. Följande information kan dock vara användbar:

Understödjande behandling rekommenderas tillsammans med upprätthållande av den glomerulär filtrationen. Cirka 30 % av en linezoliddos elimineras under 3 timmars hemodialys, men data saknas avseende elimination av linezolid genom peritoneal dialys eller hemoperfusion. Linezolidens två huvudmetaboliter elimineras även dessa i viss utsträckning genom hemodialys.

Toxiska reaktioner i form av minskad aktivitet och ataxi har observerats hos råttor efter administrering av 3000 mg linezolid/kg/dygn. Hundar som behandlats med 2000 mg/kg/dygn uppvisade kräkningar och diarréer.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX08

#### *Allmänna egenskaper*

Linezolid är ett syntetiskt, antibakteriellt medel som tillhör en ny klass av antimikrobiella medel, oxazolidinonerna. Det har *in vitro* aktivitet mot aeroba grampositiva bakterier och anaeroba mikroorganismer. Linezolid hämmar selektivt den bakteriella proteinsyntesen via en unik verkningsmekanism. Specifikt binder linezolid till en plats på bakteriens ribosomer (23S på 50S-subenheten) och förhindrar bildningen av ett funktionellt 70S initieringskomplex, som är en viktig komponent i translationsprocessen.

Den postantibiotiska effekten (PAE) hos linezolid mot *Staphylococcus aureus in vitro* var omkring 2 timmar. Vid mätning i djurmodeller, var *in vivo* PAE 3,6 och 3,9 timmar för *Staphylococcus aureus* respektive *Streptococcus pneumoniae*. I djurstudier var den avgörande farmakodynamiska

effektparametern den tid då plasmanivån av linezolid översteg den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) för den infekterande mikroorganismen.

#### Brytpunkter

Brytpunkter för minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för stafylokocker samt enterokocker till Känslig  $\leq 4$  mg/l och Resistent  $> 4$  mg/l. För streptokocker (inklusive *S. pneumoniae*) har brytpunkter fastställts till Känslig  $\leq 2$  mg/l och Resistent  $> 4$  mg/l.

Icke artrelaterade MIC-brytpunkter har fastställts till Känslig  $\leq 2$  mg/l och Resistent  $> 4$  mg/l. Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts i huvudsak baserat på PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. Dessa brytpunkter är avsedda endast för organismer där specifik brytpunkt inte har fastställts men inte för arter där känslighetstestning inte rekommenderas.

#### Känslighet

Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för särskilda species och lokal information avseende resistensmönster är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att substansens användbarhet vid nyttan med medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

| Kategori   |
|--|
| Känsliga organismer  |
| Grampositiva aerober:<br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i> *<br><i>Staphylococcus aureus</i> *                           |
| Koagulasnegativa stafylokocker<br><i>Streptococcus agalactiae</i> *<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> *        |
| Grupp C-streptococker<br>Grupp G-streptococker   |
| Grampositiva anaerober:<br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Peptostreptococcus anaerobius</i><br><i>Peptostreptococcus</i> -arter              |
| Resistent organismer   |
| <i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria</i> -arter<br><i>Enterobacteriaceae</i><br><i>Pseudomonas</i> -arter |

\*Klinisk effekt har påvisats för känsliga isolat på godkända kliniska indikationer.

Även om linezolid *in vitro* visar viss aktivitet mot *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* och *Mycoplasma pneumoniae*, är data otillräckliga för att påvisa klinisk effekt.

#### Resistens

##### Korsresistens

Linezolid's verkningsmekanism skiljer sig från andra klasser av antibiotika. *In vitro* studier med kliniska isolat (inklusive meticillinresistenta stafylokocker, vancomycinresistenta enterokocker, och

penicillin- och erytromycinresistenta streptokocker) tyder på att linezolid vanligen är aktivt mot organismer som är resistenta mot en eller flera andra klasser av antibiotika.

Resistens mot linezolid är associerad med punktmutationer i 23S rRNA.

I likhet med andra antibiotika som används för behandling av patienter med svårbehandlade infektioner och/eller under långa behandlingsperioder, har en minskning av känsligheten noterats med linezolid. Resistens mot linezolid har rapporterats för enterokocker, *Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker. Resistensen har vanligtvis uppkommit i samband med förlängda behandlingar och i närvaro av protesmaterial eller icke dränerade abscesser. När antibiotikaresistenta organismer påträffas i sjukhusmiljö är det viktigt att betona vikten av riktlinjer för infektionskontroll.

Information från kliniska prövningar

#### *Studier på den pediatrika populationen*

I en öppen studie jämfördes behandlingseffekten av linezolid (10 mg/kg var 8:e timme) med vankomycin (10-15 mg/kg var 6:e till 24:e timme) hos barn från födseln upp till 11 års ålder infekterade med misstänkt eller bevisat resistenta grampositiva patogener (inklusive nosokomial lunginflammation, komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, kateterrelaterad bakteremi, bakteremi av okänd härkomst och andra infektioner). I den evaluerbara populationen sågs en utläkning på 89,3 % (134/150) och 84,5 % (60/71) för linezolid respektive vankomycin (95 % KI: -4.9, 14.6).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Linezolid innehåller främst (S)-linezolid, som är biologiskt aktivt och som metaboliseras till inaktiva derivat.

### Absorption

Linezolid absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 2 timmar efter dosering. Linezolid's absoluta orala biotillgänglighet (undersökt i en crossover-studie med orala och intravenösa doser) är fullständig (cirka 100 %). Absorptionen påverkas ej påtagligt av föda och absorptionen av den orala suspensionen motsvarar den som uppnås med de filmdragerade tablettorna.

Plasmakoncentrationen,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  (medelvärde och standardavvikelse), vid steady state efter intravenösa doser om 600 mg två gånger dagligen har fastställts till 15,1 [2,5] mg/l respektive 3,68 [2,68] mg/l.

I en annan studie efter orala doser om 600 mg två gånger dagligen till steady state fastställdes  $C_{max}$  och  $C_{min}$  till 21,2 [5,8] mg/l respektive 6,15 [2,94] mg/l. Steady state uppnås andra behandlingsdygnet.

### Distribution

Distributionsvolymen vid steady state är i genomsnitt 40-50 liter hos friska vuxna och motsvarar ungefär kroppens totala vattenmängd. Bindningen till plasmaproteiner är omkring 31 % och är inte koncentrationsberoende.

Koncentrationen linezolid i olika kroppsvätskor vid upprepad dosering har bestämts hos ett begränsat antal friska frivilliga. Kvoten mellan koncentrationen linezolid i saliv och plasma var 1,2:1,0 och mellan svett och plasma 0,55:1,0. Kvoten för lungornas epitelcellsvätska respektive alveolarvätska var 4,5:1,0 respektive 0,15:1,0, vid mätning av  $C_{max}$  vid steady state. I en liten studie på försökspersoner med ventrikuloperitoneal shunt och huvudsakligen icke-inflammerade hjärnhinnor var kvoten av linezolidkoncentrationen i cerebrospinalvätska respektive plasma 0,7:1,0 vid  $C_{max}$  efter upprepad dosering av linezolid.

### Metabolism

Linezolid metaboliseras huvudsakligen genom oxidation av morfolinringen, vilket främst resulterar i bildandet av två inaktiva karboxylsyra-derivat, aminoetoxiättiksyra-metaboliten (PNU-142300) och hydroxyetyl-glycin-metaboliten (PNU-142586). Hydroxyetyl-glycin-metaboliten (PNU-142586) är den dominerande metaboliten hos människa och förmodas uppkomma genom en icke-enzymatisk process. Aminoetoxiättiksyra-metaboliten (PNU-142300) förekommer i mindre mängd. Även andra mindre viktiga, inaktiva metaboliter har karakteriserats.

### Eliminering

Hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens utsöndras linezolid vid steady state i huvudsak i urinen i form av metaboliterna PNU-142586 (40 %), moderssubstanten (30 %) och PNU-142300 (10 %). Medan praktiskt taget inget av moderssubstanten kan ses i feces, återfinns 6 % och 3 % av varje dos i form av PNU-142586 respektive PNU-142300 i feces. Halveringstiden för linezolid är i genomsnitt 5-7 timmar.

Av linezolid's totala clearance utgörs 65 % av icke-renalt clearance. En viss grad av icke-linjaritet ses vid ökade doser av linezolid, vilket verkar bero på ett lägre renalt och icke-renalt clearance vid högre koncentrationer av linezolid. Skillnaden är emellertid liten och avspeglas ej i den faktiska halveringstiden.

### *Särskilda patientgrupper*

*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med svår njurinsufficiens (dvs. med kreatininclearance <30 ml/min) ökade exponeringen för linezolid's två huvudmetaboliter i plasma med 7-8 gånger efter engångsdoser på 600 mg. Dock skedde ingen ökning av AUC för moderssubstanten. Även om de huvudsakliga metaboliterna av linezolid i viss utsträckning elimineras genom hemodialys, är plasmanivåerna av metaboliterna efter engångsdoser på 600 mg hos dessa patienter fortfarande avsevärt högre efter dialys, än hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens.

Den maximala plasmakoncentrationen av de två huvudmetaboliterna efter flera dagars dosering var 10 gånger högre hos 24 patienter med svår njurinsufficiens, varav 21 hemodialyspatienter, än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen av linezolid påverkades inte.

Den kliniska betydelsen av dessa observationer har ännu ej fastställts, eftersom data rörande säkerheten är begränsade (se avsnitt 4.2 och 4.4).

*Nedsatt leverfunktion:* Begränsade data tyder på att farmakokinetiken för linezolid, PNU-142300 och PNU-142586 är oförändrad hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh klass A eller B). Farmakokinetiken för linezolid hos patienter med svår leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh klass C) har inte analyserats. Någon avgörande förändring i metabolismen vid nedsatt leverfunktion förväntas dock ej eftersom linezolid metaboliseras via en icke-enzymatisk process (se avsnitt 4.2 och 4.4).

*Pediatrisk population (<18 år):* Data om säkerhet och effekt för linezolid vid behandling av barn och ungdomar (<18 år) är begränsade och därför rekommenderas inte behandling med linezolid till denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2). Ytterligare studier behövs för att kunna fastställa säkra och effektiva doseringsrekommendationer. Farmakokinetiska studier tyder på att clearance av linezolid (räknat per kg kroppsvikt) är högre hos barn (1 vecka till 12 år) än hos vuxna efter enkel- och upprepad dosering. Clearance minskar dock med ökande ålder.

Hos barn, 1 vecka till 12 år gamla, gav en dos på 10 mg/kg kroppsvikt dagligen var 8:e timme en exponering som motsvarade 600 mg två gånger dagligen hos vuxna.

Hos nyfödda upp till 1 veckas ålder ökar systemisk clearance av linezolid snabbt (räknat per kg kroppsvikt) under den första levnadsveckan. Exponeringen hos nyfödda som ges 10 mg/kg kroppsvikt dagligen var 8:e timme är därför störst under det första levnadsdygnet. Dock förväntas ingen överdriven ackumulering under 1:a levnadsveckan vid denna dosregim då clearance ökar snabbt under denna period.

Hos ungdomar (12 till 17 år) var linezolid farmakokinetik jämförbar med den hos vuxna efter en dos på 600 mg. Exponeringen hos ungdomar som får 600 mg dagligen var 12:e timme är därför samma som den hos vuxna som fått samma dos.

Hos pediatrika patienter med ventrikuloperitoneal shunt som administrerades linezolid 10 mg/kg antingen var 12:e eller var 8:e timme sågs varierande koncentrationer av linezolid i cerebrospinalvätskan (CSF) efter både enkeldos och multipla doser. Terapeutiska koncentrationer uppnåddes eller upprätthölls inte genomgående i cerebrospinalvätskan, därför rekommenderas inte linezolid som empirisk behandling av pediatrika patienter med infektioner i centrala nervsystemet.

*Äldre patienter:* Farmakokinetiken för linezolid är ej signifikant annorlunda hos patienter 65 år och äldre.

*Kvinnliga patienter:* Kvinnor har en något mindre distributionsvolym än män och genomsnittligt clearance är reducerat med omkring 20 % efter korrigerig för kroppsvikt. Plasmakoncentrationerna är högre hos kvinnor, vilket delvis kan förklaras med skillnader i kroppsvikt. Eftersom linezolid genomsnittliga halveringstid emellertid inte skiljer sig signifikant mellan män och kvinnor förväntas plasmanivåerna hos kvinnor inte överstiga vältolererade nivåer och några dosjusteringar behövs därmed inte

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Linezolid minskade fertiliteten och reproduktionsförmågan hos hanråttor vid exponeringsnivåer som ungefär motsvarar de hos människa. Hos köns mogna djur var dessa effekter reversibla, men hos unga djur som behandlades med linezolid under nästan hela sin sexuella mognadsperiod var dessa effekter ej reversibla. Hos vuxna hanråttor observerades onormal spermimorfologi i testiklarna samt epitelcellhypertrofi och hyperplasi i bitestiklarna. Linezolid föreföll påverka spermernas mognadsprocess hos råttor. Tillägg av testosteron hade ingen effekt på de linezolidmedierade effekterna på fertiliteten. Hypertrofi i bitestiklarna observerades ej hos hundar som behandlades i 1 månad, även om förändringar i organvikterna för prostata, testiklar och bitestiklar var tydliga.

Vid reproduktionstoxiska studier på mus och råttor konstaterades inga teratogena effekter vid exponeringsnivåer som var 4 gånger högre respektive lika höga som hos människa. Hos möss orsakade samma koncentrationer av linezolid toxicitet hos moderdjur och var relaterade till ökad embryodödlighet, inklusive hela kullförluster, minskad fostervikt och en förstärkning av den normala genetiska tendensen till sternala variationer hos musstammen. Hos råttor observerades en ringa toxicitet hos moderdjur vid exponeringsnivåer som var lägre än kliniska exponeringsnivåer. Mild fostertoxicitet i form av minskade födelsevikter och minskad ossifiering av bröst och revben, minskad överlevnad hos ungarna och lindriga mognadsfördröjningar observerades. Vid parning uppvisade dessa ungar en reversibel, dosrelaterad ökning av pre-implanteringsförluster med motsvarande minskning av fertiliteten. Minskad fostervikt hos kanin inträffade endast vid förekomst av toxicitet hos moderdjur (kliniska tecken, reducerad kroppsviktökning och reducerat födointag) vid låg exponeringsnivå, 0,06 gånger jämfört med den förväntade exponeringen hos människa baserad på AUC. Denna djurart är känd för att vara känslig för effekten av antibiotika.

Linezolid och dess metaboliter utsöndras i modersmjölken hos digivande råttor, och de koncentrationer som uppmättes var högre än de i moderns plasma.

Linezolid orsakade reversibel myelosuppression hos råttor och hundar.

Vid peroral administrering av linezolid 80 mg/kg/dag till råttor i 6 månader observerades icke-reversibel, minimal till mild axonal degeneration av ischiasnerven; minimal degeneration av ischiasnerven observerades även hos 1 hane vid samma dosnivå vid en interimistisk nekropsi efter 3 månader. Noggranna morfologiska utvärderingar av perfusionsfixerad vävnad utfördes för att undersöka tecken på synnervsdegeneration. Minimal till måttlig synnervsdegeneration sågs hos 2 av 3 hanråttor efter 6 månaders dosering, men ett direkt samband med substansen är osäkert på grund av

fyndens akuta karaktär och deras asymmetriska distribution. Den observerade synnervsdegenerationen liknade mikroskopiskt spontan ensidig synnervsdegeneration som rapporterats hos äldre råttor och kan utgöra en försämring av vanliga bakgrundsförändringar.

Prekliniska data, baserade på konventionella toxicitets- och genotoxicitetsstudier efter upprepad dosering, visar inga särskilda risker för människa utöver de som tidigare nämnts i denna produktresumé. Inga studier av carcinogena/onkoga egenskaper har genomförts med tanke på att doseringen pågår under kort tid och att ingen genotoxicitet har observerats.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glukosmonohydrat  
Natriumcitrat (E331)  
Vattenfri citronsyra (E330)  
Saltsyra (E507) (som 10 % lösning, för pH-justering)  
Natriumhydroxid (E524) (som 10 % lösning, för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga tillsatser bör göras till infusionsvätskan. Om linezolid ska ges samtidigt med andra läkemedel ska varje läkemedel ges separat enligt de anvisningar som gäller för respektive läkemedel. Om samma venösa infart ska användas för sekventiell infusion av flera läkemedel, ska denna sköljas med en kompatibel infusionslösning före och efter administrering av linezolid (se avsnitt 6.6).

Linezolid infusionsvätska är fysikaliskt inkompatibel med följande substanser: amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, pentamidinisetionat, erytromycinlaktobionat, fenytoinnatrium och sulfametoxazol/trimetoprim. Den är även kemiskt inkompatibel med ceftriaxonatrium.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel

### **6.3 Hållbarhet**

Före öppnande: 30 månader  
Efter öppnande: Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. (skyddsöverdrag och kartong). Ljuskänsligt.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En klar färglös eller gulaktig infusionspåse av polypropen med en eller två portar i ett genomskinligt folielaminerat skyddsöverdrag. Påsen innehåller 300 ml lösning och är förpackad i en kartong.

Kartong med 1\*, 2\*\*, 5, 10, 20 eller 25 infusionspåsar. Dessutom kan följande kartonger också leveras i sjukhusförpackningar med:

\*5, 10 eller 20

\*\*3, 6 eller 10

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsbruk. Avlägsna skyddsöverdraget först när infusionspåsen ska användas. Kontrollera därefter att det inte finns några läckor genom att krama ihop påsen ordentligt. Om påsen läcker ska den inte användas, eftersom innehållet kanske inte längre är sterilt. Lösningen ska inspekteras visuellt före användning och endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Infusionspåsar ska inte kopplas i serie. Ej använd lösning ska kasseras. Återanslut inte en infusionspåse som är delvis tömd.

Linezolid infusionsvätska är kompatibel med följande lösningar: 5 % glukos för intravenös infusion, 0,9 % natriumklorid för intravenös infusion, Ringer-laktatlösning för injektion (Hartmanns lösning för injektion).

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33442

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

25.1.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.1.2020