

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Accord 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg linetsolidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0,82 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, pituudeltaan noin 18,5 mm ja leveydeltään noin 9,5 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”EQ1” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume

Avohoitokeuhkokuume

Linezolid Accord on tarkoitettu aikuisille avohoito- 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 esiintyvyytiedot (ks. asianmukaiset mikrobit kohdasta 5.1.)

Linetsolidi ei toimi gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamia infektioita vastaan. Jos taudinaiheuttajan todetaan olevan gramnegatiivinen tai sitä epäillään, potilaalle on aloitettava samanaikainen spesifinen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (ks. kohta 4.4)

Linezolid Accord on tarkoitettu aikuisille komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon **vain** silloin, kun mikrobiologisilla testeillä on varmistettu, että infektion on aiheuttanut linetsolidille herkkä grampositiivinen bakteeri.

Linetsolidi ei toimi gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamia infektioita vastaan. Linetsolidia tulee käyttää 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 täytyy aloittaa samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Linetsolidihoidon saa aloittaa vain sairaalassa erikoislääkärin, kuten mikrobiologin tai infektio­lääkärin, konsultaation jälkeen.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Linezolid Accord -infuusionestettä, kalvopäällysteisiä tabletteja ja oraalisuspensiota voidaan käyttää aloitushoitona. Parenteraalisella valmisteella aloitetusta hoidosta voidaan siirtyä jompaankumpaan suun kautta otettavaan lääke­muotoon, kun se on kliinisesti perusteltua. Annosta ei tarvitse tällöin muuttaa, koska suun kautta otetun linetsolidin biologinen hyötyosuus on noin 100 %.

Suositusannostus ja hoidon kesto aikuisilla:

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

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

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

Suositusannostusta ei tarvitse suurentaa eikä hoitoa pidentää infektioissa, joihin liittyy samanaikainen bakteremia.

Annossuositus infuusionesteelle ja tableteille / rakeille oraalisuspensiota varten on täysin sama, ja se on aikuisilla seuraavanlainen:

Infektiot	Annostus	Hoidon kesto
Sairaalakeuhkokuume	600 mg kahdesti	10–14 perättäisenä vuorokautena
Avohoitokeuhkokuume	vuorokaudessa	
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	600 mg kahdesti vuorokaudessa	

Pediatriset potilaat:

Linetsolidin turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4,8, 5,1 ja 5,2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät:

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min):

Annosta ei tarvitse muuttaa. Koska ei tiedetä, mikä kliininen merkitys suuremmalla (enintään 10-kertaisella) altistuksella linetsolidin kahdelle päämetaboliitille on potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta linetsolidin käytössä. Linetsolidia tulisi tällöin käyttää vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty arvioidaan teoreettista riskiä suuremmaksi.

Koska noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoituu 3 tunnin hemodialyysissa, linetsolidi on annettava tällaista hoitoa saaville potilaille vasta dialyysin jälkeen. Linetsolidin päämetaboliitit poistuvat jossakin määrin hemodialyysissa, mutta niiden pitoisuudet ovat silti huomattavan suuret vielä dialyysin jälkeenkkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailta, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaiketta.

Siksi linetsolidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea dialyysihoidoa vaativa munuaisten vajaatoiminta; sitä tulisi käyttää vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski.

Toistaiseksi saatavilla ei ole kokemuksia linetsolidin käytöstä potilaille, jotka saavat jatkuvaa peritoneaalidialyysia avohoidossa tai jotakin munuaisten vajaatoiminnan vaihtoehtoista (muuta kuin hemodialyysia).

Maksan vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa. Kliiniset tiedot ovat kuitenkin vähäiset ja siksi suositellaan, että linetsolidia käytettäisiin näillä potilailla vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa:

Suosittelun linetsolidiannos otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Antoreitti: suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Tabletit nielaistaan kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys linetsolidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Linetsolidia ei saa antaa potilaalle, joka saa monoamiinioksidaasi-A:ta tai -B:tä estävää lääkevalmistetta (esim. feneltsiini, isokarboksatsidi, selegiliini, moklobemidi). Linetsolidia saa antaa vasta kahden viikon kuluttua tällaisen lääkevalmisteen käytön lopettamisesta.

Jos saatavilla ei ole valmiuksia potilaan huolellista tarkkailua ja verenpaineen seurantaan varten, linetsolidia ei saa antaa potilaalle, jolla on jokin seuraavista kliinisistä perussairauksista tai joka saa samanaikaisesti jotain mainitun tyyppistä lääkettä:

- kontrolloimaton hypertensio, feokromosytooma, karsinoidi, tyreotoksikoosi, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, akuutit sekavuustilat

- serotoniinin takaisinoton estäjät (ks. kohta 4.4), trisykliset masennuslääkkeet, serotoniini-5-HT₁-reseptorin agonistit (triptaanit), suoraan ja epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit (mukaan lukien adrenergiset bronkodilaattorit, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini), vasopressiiviset lääkkeaineet (esim. adrenaliini, noradrenaliini), dopaminergiset lääkkeaineet (esim. dopamiini, dobutamiini), petidiini ja buspironi.

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi imetys olisi keskeytettävä ennen lääkkeen antoa ja koko hoidon ajaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Linetsolidia saavilla potilailla on esiintynyt myelosuppressiota (mukaan lukien anemiaa, leukopeniaa, pansytopeniaa ja trombositopeniaa). Niissä tapauksissa, joiden lopputulos on tiedossa, muuttuneet veriarvot ovat palautuneet linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle. Tällaisten vaikutusten riski näyttäisi liittyvän hoidon keston. Linetsolidia saaneilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriöitä kuin nuoremmilla potilailla. Trombositopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin sellaisilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, riippumatta mahdollisesta dialyysihoidosta, ja potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi verisolumäärien huolellista seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on entuudestaan anemia, granulositopenia tai trombositopenia; jotka saavat samanaikaisesti mahdollisesti hemoglobiinitasoa alentavaa, verisolumääriä vähentävää tai verihiutaleiden määrään tai toimintaan haitallisesti vaikuttavaa lääkitystä; joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta; jotka saavat hoitoa yli 10–14 vuorokautta. Linetsolidia tulisi antaa tällaisille potilaille vain silloin, jos 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 täydellisen veren kuvan (mukaan lukien hemoglobiinitason määrittäminen, verihiutaleet ja valkosolujen kokonais- ja erittelylaskenta) tutkimista viikoittain potilailta, jotka saavat linetsolidia lähtötilanteen verisolumääristä riippumatta.

Erityisluvalla toteutetuissa hoito-ohjelmissa vakavaa anemiaa ilmeni enemmän niillä potilailla, joiden linetsolidihoito ylitti suositellun enimmäisajan, 28 vuorokautta. Nämä potilaat tarvitsivat useammin verensiirtoja. Verensiirtoja vaatineita anemiatapauksia on ilmoitettu myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen; tapauksia on ilmennyt enemmän niillä potilailla, joiden linetsolidihoito on kestänyt yli 28 vuorokautta.

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

Ero kuolleisuudessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli katetriin liittyvä grampositiivinen infektio verenkierrossa

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla vakavasti sairailta potilailla oli jokin keskuskatetriin liittyvä infektio, havaittiin, että kuolleisuus oli lisääntynyt linetsolidia saaneilla potilailla verrattuna vankomysiinia/dikloksasilliinia/oktasilliinia saaneisiin potilaisiin [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Tärkein kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä oli potilaan grampositiivinen infektiostatus lähtötilanteessa. Kuolleisuus oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli pelkästään grampositiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio (kerroinsuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,58–1,59), mutta merkittävästi suurempi ($p = 0,0162$) linetsolidia saaneiden ryhmässä niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (kerroinsuhde 2,48; 95 %:n luottamusväli 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvissa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 vuorokauden aikana. Linetsolidia saaneilla potilailla oli tutkimuksen aikana useammin gramnegatiivisia taudinaiheuttajia, ja he kuolivat niiden aiheuttamiin infektioihin tai monimikrobi-infektioihin useammin kuin toisen hoitoryhmän potilaat. Siksi linetsolidia tulee käyttää komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastaville potilaille, joilla on todettu tai joilla voi olla samanaikainen gramnegatiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio, vain silloin, kun saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.1). Näissä tilanteissa potilaalle täytyy aloittaa samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Antibiottihoitoon liittyvä ripuli ja koliitti

Antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja antibioottiin liittyvää koliittia, mukaan lukien pseudomembranoottista koliittia ja *Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia, on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös linetsolidin, käytön yhteydessä, ja oireet voivat vaihdella lievistä 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, bakteerilääkehoito, myös linetsolidi, on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava välittömästi. Suolen peristaltiikkaa estävien lääkkeiden käyttö on tällöin vasta-aiheista.

Maitohappoasidoosi

Linetsolidin käytön yhteydessä on ilmoitettu maitohappoasidoosia. Potilas tarvitsee välitöntä hoitoa, jos hänelle kehittyä linetsolidihoidon aikana metabolisen asidoosin merkkejä ja oireita, joita ovat mm. toistuva pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, veren pieni bikarbonaattipitoisuus ja hyperventilaatio. Jos maitohappoasidoosia esiintyy, linetsolidihoidon jatkamisen hyödyt on arvioitava mahdollisia riskejä vastaan.

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 vuorokautta.

Serotoniinireyhtymä

Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien depressiolääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja opioidien, yhteiskäyttöön on ilmoitettu liittyneen serotoniinireyhtymää (ks kohta 4.5). Siksi linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ellei se ole välttämätöntä. Jos näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava tarkoin serotoniinireyhtymän merkkien ja oireiden, kuten kognitiivisten toimintahäiriöiden, hyperpyreksian, hyperrefleksian ja koordinaatiohäiriöiden, varalta. Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, toisen tai molempien lääkkeiden käytön lopettamista on harkittava. Serotonergisen lääkkeen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Hyponatremia ja SIADH

Joillakin linetsolidilla hoidetuilla potilailla on havaittu hyponatremiaa ja/tai antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH). On suositeltavaa, että hyponatremian riskille alttiiden potilaiden, kuten iäkkäiden tai veren natriumpitoisuutta alentavia lääkkeitä (esim. tiatsididiureetit, kuten hydroklooritiatsidi) käyttävien potilaiden, veren natriumpitoisuuksia seurataan säännöllisesti.

Perifeerinen neuropatia ja optikusneuropatia

Linezolid Accord hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt perifeeristä neuropatiaa sekä optikusneuropatiaa ja -neuriittia, joka on joskus johtanut näönmenetykseen. Nämä tapaukset ovat koskeneet ensisijaisesti potilaita, joiden hoidon kesto on ylittänyt suositellun enimmäisajan, 28 vuorokautta.

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näkökyvyn heikkenemisen oireista, kuten näöntarkkuuden muutoksista, värinäön muutoksista, näkökyvyn hämärtymisestä ja näkökenttäpuutoksista. Näissä tapauksissa suositellaan pikaista silmätutkimusta ja tarvittaessa lähetettävä silmälääkärille. Jos potilas käyttää Linezolid Accord -valmistetta pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn toiminta tarkistettava säännöllisesti.

Jos potilaalla ilmenee perifeerinen neuropatia tai optikusneuropatia, linetsolidihoidon jatkamista on harkittava ottaen huomioon mahdolliset riskit.

Neuropatioiden riski voi olla suurentunut, jos potilas saa tai on äskettäin saanut mykobakteerilääkitystä tuberkuloosin hoitoon.

Kouristuskohtaukset

Linetsolidihoitoa saaneet potilaat ovat saaneet kouristuskohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos heillä on ollut aiemmin kouristuskohtauksia.

Monoamiinioksidaasin estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Antibakteerisessa hoidossa käytettävänä annoksina sillä ei kuitenkaan ole masennusta estävää vaikutusta. Saatavilla on erittäin vähän tutkimustietoja yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO:n esto voisi olla haitallinen perussairauden ja/tai muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tilanteissa ei suositella, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

Potilasta on kehoitettava olemaan nauttimatta 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 voi toisinaan aiheuttaa ei-herkkien mikrobien liikakasvua. Esimerkiksi noin 3 % potilaista, jotka saivat linetsolidia suositusannoksina, sairastui lääkkeeseen liittyvään kandidiaasiin kliinisten lääketutkimusten aikana. Jos potilaalle kehittyi hoidon aikana superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Erityisryhmät

Linetsolidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta; sitä tulisi käyttää vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitua riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Linetsolidin antoa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitua riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Linetsolidi heikensi korjautuvasti täysikasvuisten urosrottien hedelmällisyyttä ja aiheutti rakenteellisia poikkeavuuksia niiden siittiösoluissa altistustasoilla, jotka olivat lähes samat kuin ihmisellä odotettavissa olevat tasot; linetsolidin mahdollisia vaikutuksia miehen lisääntymisjärjestelmään ei tunneta (ks. kohta 5.3).

Kliiniset tutkimukset

Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokauden hoidossa ei ole osoitettu.

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

Allergiset reaktiot soijalesitiinistä

Linezolid Accord -tabletti sisältää soijalesitiiniä. Soijalesitiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita soijalle allergisille potilaille.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

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

Verenpaineen kohoamista aiheuttavat yhteisvaikutukset

Linetsolidi nosti terveiden, normotensiivisten vapaaehtoisten koehenkilöiden pseudoefedriinin ja fenyylipropanoliamiinihydrokloridin kohottamaa verenpainetta entisestään. Linetsolidin samanaikainen anto joko pseudoefedriinin tai fenyylipropanoliamiinin kanssa nosti systolista verenpainetta keskimäärin 30–40 mmHg, kun taas monoterapiassa linetsolidi nosti systolista verenpainetta 11–15 mmHg, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini kumpikin 14–18 mmHg ja lumelääke 8–11 mmHg. Samantyyppisiä tutkimuksia ei ole tehty hypertensiivisille koehenkilöille. 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 terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa. Tutkimushenkilöille annettiin dekstrometorfaania (kaksi 20 mg:n annosta neljän tunnin välein) joko linetsolidin kanssa tai sitä ilman. Normaaleilla koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että dekstrometorfaania, ei ilmennyt serotoniinioireyhtymän vaikutuksia (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, liukahikoilu, ja hyperpyreksia).

Kokemukset myyntiluvan saamisen jälkeen: Serotoniinioireyhtymää muistuttavia oireita on raportoitu ilmenneen yhdellä potilaalla, joka käytti linetsolidia ja dekstrometorfaania. Oireet hävisivät, kun molemmat lääkitykset lopetettiin.

Kun linetsolidia ja serotonergisiä lääkkeitä, mukaan lukien depressiolääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) ja opioideja, on käytetty yhdessä, serotoniinioireyhtymää on raportoitu. Samanaikainen käyttö on siten vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), mutta kohdassa 4.4 on kuvattu toimenpiteitä niiden potilaiden osalta, joille linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

Käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

Merkitsevää verenpainetta nostavaa vastetta ei ilmennyt koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia

että alle 100 mg tyramiinia. Tämä viittaa siihen, että riittää, kun potilas välttää nauttimasta liian suuria määriä tyramiinia runsaasti sisältäviä ruokia ja juomia (esim. kypsytettyjä juustoja, hiivauutteita, tislamattomia alkoholijuomia ja fermentoituja soijapaputuotteita, kuten soijakastiketta).

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat aineet

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 sillä ei ole odotettavissa CYP450:n indusoimia lääkeaine yhteisvaikutuksia.

Rifampisiini

Rifampisiinin vaikutusta linetsolidin farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 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 %:n luottamusväli: 15, 27] ja AUC-arvoa keskimäärin 32 prosentilla [90 %:n luottamusväli: 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

Tiedot linetsolidin käytöstä raskaana oleville naisille ovat vähäisiä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Linetsolidi voi aiheuttaa riskin ihmiselle.

Linetsolidia ei saa käyttää raskausaikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä. Sitä saa käyttää siis vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski.

Imetys

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi imetys on keskeytettävä ennen lääkkeen antoa ja koko hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa linetsolidi heikensi hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys perustuen kliinisissä tutkimuksissa havaittuun syy-yhteyteen. Tutkimuksiin osallistui yli 6 000 aikuispotilasta, joille annettiin linetsolidia suositusannoksina enintään 28 vuorokauden ajan.

Yleisimmin raportoituja olivat ripuli (8,9 %), päänsärky (4,2 %), pahoinvointi (6,9 %) ja oksentelu (4,3 %).

Yleisimmin ilmoitetut lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyvän haittatapahtuman vuoksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut uudet haittavaikutukset on lisätty taulukkoon esiintyvyyssluokituksella ”Tuntematon”, koska saatavissa oleva tieto ei riitä todellisen esiintyvyyden arviointiin.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu linetsolidihoidon aikana käyttäen seuraavia esiintyvyyksiä: 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).

Elinjärjestelmäluokka	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)
Infektiot	kandidiaasi, suun hiivatulehdus, emättimen hiivatulehdus, sieni-infektiot	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti, myös pseudomembranoottinen koliitti*, vaginiitti			
Veri ja imukudos	Trombosytopenia*, anemia*†	Pansytopenia*, Leukopenia*, neutropenia, eosinofilia	Sideroplasti-anemia*		Myelosuppressio*
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia	Maitohapposidoosi*		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus				
Hermosto	Päänsärky, makuaistin muutokset (metallin maku suussa), huimaus	Kouristukset*, perifeerinen neuropatia*, hypestesia, parestesia			Serotoniinioireyhtymä**
Silmät		Optikusneuropatia*, sumentunut näkö*	Näkökenttämuutokset*		optikusneuriiitti*, näönmenetys*, näkökyvyn muutokset*, värinäön

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
					muutokset*
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus			
Sydän		Rytmihäiriöt (takykardia)			
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	TIA-kohtaus, flebiitti, tromboflebiitti			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, paikallistunut tai yleinen vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriöt	Haimatulehdus, mahatulehdus, vatsan pingottuminen, suun kuivuminen, kielitulehdus, löysä uloste, suutulehdus, kielen värjäytyminen tai häiriö	Hampaiden pintojen värjäytyminen		
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset; suurentunut ASAT, ALAT tai alkalinen fosfataasi	Suurentunut kokonaisbilirubiini			
Iho ja ihonalainen kudus	Kutina, ihottuma	Angioedeema, nokkosihottuma, dermatiitti, rakkuloiva ihotulehdus, liikahikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi#, Stevens-Johnsonin oireyhtymä#, yliherkkyyss-vaskuliitti		alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	Suurentunut veren urea-arvo	Munuaisten vajaatoiminta, suurentunut kreatiniiniarvo, polyuria			
Sukupuolielimet ja rinnat		Vulvovaginaalinen häiriö			
Yleisoreet ja antopaikassa	Kuume, paikallistunut kipu	Kylmänväristykset, väsymys, kipu			

Elinjärjestelmäloukka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
todettavat haitat		pistoskohdassa, janon voimistuminen			
Tutkimukset	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: LDH, kreatiini, lipaasi, amylaasi tai glukoosi (ilman paastoa) Arvo pienentynyt: kokonaisproteiini, albumiini, natrium tai kalsium Arvo suurentunut tai pienentynyt: kalium tai bikarbonaatti <u>Hematologia</u> Arvo suurentunut: neutrofiilit tai eosinofiilit Arvo pienentynyt: hemoglobiini, hematokriitti tai punasolut Arvo suurentunut tai pienentynyt: verihiutalet tai valkosolut	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: natrium tai kalsium Arvo pienentynyt: glukoosi (ilman paastoa) Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi <u>Hematologia</u> Arvo suurentunut: retikulosyytit Arvo pienentynyt: neutrofiilit			

* Ks. kohta 4.4.

** Ks. kohdat 4.3 ja 4.5.

* Haittavaikutusten esiintyvyys arvioitu kolmen säännön ("The Rule of 3") mukaan

† Ks. jäljempänä.

Seuraavia haitallisia linetsolidireaktioita pidettiin harvinaisissa tapauksissa vakavina: paikallistunut vatsakipu, TIA-kohtaukset ja hypertensio.

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuustiedot, jotka perustuvat yli 500 lapsipotilaalle (ikä vaihteli syntymästä 17 vuoteen) tehtyyn kliiniseen tutkimukseen, osoittivat, että linetsolidin turvallisuusprofiili on lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

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

Potilaalle tulisi antaa peruselintoimintoja tukevaa hoitoa ja samalla olisi varmistettava glomerulussuodatuksen jatkuminen. Noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoiduu kolmen tunnin hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaalidialyysissa tai hemoperfuusiossa ei ole. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoiduvat hemodialyysissa jossain määrin.

3 000 mg/kg/vrk linetsolidia rotille aiheutti toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, ja 2 000 mg/kg/vrk linetsolidia koirille aiheutti 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 oleellinen osa translaatiota.

Linetsolidin postantibioottinen in vitro -vaikutus oli *Staphylococcus aureuksella* noin 2 tuntia. Eläinmalleissa sen postantibioottinen in vivo -vaikutus oli *Staphylococcus aureuksella* 3,6 tuntia ja *Streptococcus pneumoniaella* 3,9 tuntia. Eläintutkimuksissa tehon tärkein farmakodynaaminen parametri oli aika, jona linetsolidin pitoisuus plasmassa ylitti infektoivalle mikrobille määritetyn

pienimmän estävän lääkeainepitoisuuden (minimum inhibitory concentration, MIC).

Raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitean määrittelemät herkkyysrajat (MIC, pienin estopitoisuus) stafylokokkeille ja enterokokeille: herkkä ≤ 4 mg/l ja resistentti > 4 mg/l. Herkkyysrajat streptokokeille (myös *S. pneumoniae*): herkkä ≤ 2 mg/l ja resistentti > 4 mg/l.

Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat ovat: herkkä ≤ 2 mg/l ja resistentti > 4 mg/l. Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat on määritelty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella, eivätkä ne liity tiettyjen lajien MIC-jakaumiin. Näitä rajoja käytetään vain mikroobeille, joille ei ole määritelty tiettyä herkkyysrajaa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyytestausta ei suositella.

Herkkyyys

Hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti samoilla lajeilla ja paikallinen tieto resistenssistä on suotavaa erityisesti, kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarvittaessa on pyydettävä asiantuntija-apua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkeaineen käyttö ainakin joissakin infektioityypeissä on epäselvää.

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

*Klininen teho osoitettu herkillä isolaateilla valmisteelle hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa

Vaikka linsolidi 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 muista antibioottiryhmistä. 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 mikrobeja vastaan, jotka ovat resistenttejä yhdelle tai useammalle muulle mikrobilääkeryhmälle.

Linetsolidiresistenssiin liittyy pistemutaatioita 23S rRNA:ssa.

Kuten muilla antibiooteilla, herkkyuden linetsolidillekin on todettu vähenevän, kun tätä käytetään vaikeahoitoisissa infektioissa ja/tai pitkäkestoisesti Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureuksella* ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla. Tämä on yleensä liittynyt hoidon pitkäkestoisuuteen, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Tämä on yleensä liittynyt hoidon pitkäkestoisuuteen, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

Pediatriksille potilaille tehdyt tutkimukset:

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin linetsolidin (10 mg/kg 8 tunnin välein) tehoa vankomysiiniin (10–15 mg/kg 6–24 tunnin välein) hoidettaessa resistenttien tai resistentteiksi epäiltyjen grampositiivisten patogeeniin aiheuttamia infektioita (mukaan lukien nosokomiaalinen pneumonia, komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdukset, katettrin käyttöön liittyvä bakteremia, tuntemattomasta syystä johtuva bakteremia ja muut infektiot) lapsipotilailta, joiden ikä vaihteli syntymästä 11 vuoteen. Kliinistä paranemista havaittiin 89,3 prosentilla (134/150) linetsolidia saaneessa ryhmässä ja vastaavasti 84,5 prosentilla (60/71) vankomysiiniä saaneessa ryhmässä (95 %:n luottamusväli: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetiikka

Linezolid Accord sisältää pääasiassa (s)-linetsolidia, joka on biologisesti aktiivinen ja metaboloituu inaktiiviseksi johdoksiksi.

Imeytyminen

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

Eräässä toisessa tutkimuksessa, jossa linetsolidia annettiin 600 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa vakaaseen tilaan saakka, C_{max} - ja C_{min} -arvoiksi määritettiin 21,2 [5,8] mg/l ja 6,15 [2,94] mg/l. Vakiintunut taso 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.

Linetsolidipitoisuudet on määritetty erilaisissa ruumiinnesteissä, jotka on saatu rajoitetulta määrältä

vapaaehtoisia koehenkilöitä linetsolidin toistuvan annon jälkeen. Linetsolidin sylki/plasmasuhde oli 1,2:1,0 ja hiki/plasmasuhde 0,55:1,0. Vakaan tilan huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamishetkellä keuhkoepiteeliä peittävän nesteen suhdeluku oli 4,5:1,0 ja alveolisolujen 0,15:1,0. Eräässä pienessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla koehenkilöillä oli ventrikulaarinen-peritoneaalinen suntti ja oleellisilta osin tulehtumattomat aivokalvot, linetsolidin aivoselkäydinneste/plasma-suhde oli huippupitoisuuden saavuttamishetkellä 0,7:1,0 toistuvan annon jälkeen.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa, linetsolidi erittyy pääasiassa vakaassa tilassa virtsaan PNU-142586:na (40 %), kantälääkkeenä (30 %) ja PNU-142300:na (10 %). Ulostesta kantälääkettä ei voida mitata käytännöllisesti katsoen lainkaan, sen sijaan jokaisesta annoksesta noin 6 % erittyy ulosteeseen PNU-142586:na ja noin 3 % PNU-142300:na. Linetsolidin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 5–7 tuntia.

Muun kuin munuaispuhdistuman osuus linetsolidin kokonaispuhdistumasta on noin 65 %. Havaintojen mukaan linetsolidin puhdistuma on lievästi epälineaarinen annoksen suurenemisen myötä. Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää. Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: 600 mg kerta-annoksen jälkeen altistus linetsolidin kahdelle päämetaboliitille plasmassa 7–8-kertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Kantälääkkeen AUC-arvo ei kuitenkaan suurentunut. Vaikka linetsolidin päämetaboliitit eliminoituvat jossain määrin hemodialyysissä, 600 mg:n kerta-annoksella metaboliittien pitoisuudet plasmassa todettiin dialyysin jälkeen annetun yhä huomattavasti suuremmiksi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa.

Kun kahden päämetaboliitin huippupitoisuudet plasmassa mitattiin usean päivän annon jälkeen 24:llä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (joista 21 sai säännöllistä hemodialyysihoitoa), ne olivat noin kymmenkertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Linetsolidin huippupitoisuus plasmassa ei muuttunut.

Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu, koska turvallisuustietoja on toistaiseksi vain rajoitetusti saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Rajallisten tietojen perusteella linetsolidin, PNU-142300:n ja PNU-142586:n farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (eli Child-Pughin luokka A tai B). Linetsolidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa. Koska linetsolidi metaboloituu ei-entsymaattisen prosessin kautta, maksan toiminnan heikkeneminen ei kuitenkaan odotettavasti muuta

linetsolidin metaboliaa merkittävästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat): Tiedot linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ovat riittämättömät, minkä vuoksi linetsolidin käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella (ks. kohta 4.2). Turvallisten ja tehokkaiden annostussuositusten antamiseksi tarvitaan vielä lisätutkimuksia. Farmakokineettisissä tutkimuksissa kerta-anto ja toistuva anto tuottivat lapsille (1 viikko – 12 vuotta) suuremman linetsolidipuhdistuman (ruumiinpainon perusteella) kuin aikuisille, mutta puhdistuma pieneni iän myötä.

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

Linetsolidin systeeminen puhdistuma (ruumiinpainon perusteella) suurenee nopeasti enintään viikon ikäisillä vastasyntyneillä ensimmäisen elinviikon aikana. Siksi vuorokausiannostus 10 mg/kg kahdeksan tunnin välein tuottaa vastasyntyneille suurimman systeemisen linetsolidi-*l*istuksen ensimmäisenä syntymän jälkeisenä päivänä. Tämän annostuksen ei kuitenkaan odoteta aiheuttavan linetsolidin liiallista kertymistä elimistöön ensimmäisen elinviikon aikana, koska myös puhdistuma suurenee nopeasti samanaikaisesti.

Linetsolidin farmakokinetiikka nuorilla (12–17-vuotiailla) oli samankaltainen kuin aikuisilla 600 mg annoksen jälkeen. Siksi vuorokausiannostus 600 mg 12 tunnin välein tuottaa nuorille samanasteisen *l*istuksen kuin sama annostus aikuisille.

Lapsipotilailta, 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 empiriseen hoitoon.

Iäkkäät: Linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa.

Naispotilaat: Naisilla on lievästi pienempi jakautumistilavuus kuin miehillä ja keskimääräinen puhdistuma on noin 20 % pienempi ruumiinpainon suhteen korjattuna. Linetsolidin pitoisuudet plasmassa ovat naisilla suuremmat, minkä voidaan osittain katsoa johtuvan eroista ruumiinpainossa. Koska linetsolidin keskimääräinen puoliintumisaika ei kuitenkaan eroa merkittävästi miehillä ja naisilla, sen pitoisuus plasmassa ei naisilla odotettavasti ylitä huomattavasti pitoisuuksia, jotka tiedetään hyvin siedetyiksi. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Linetsolidi heikensi urosrottien hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä, kun altistus oli samaa tasoa kuin ihmisellä. Nämä vaikutukset olivat sukukypsillä eläimillä korjautuvia. Sen sijaan nuorilla eläimillä, jotka saivat linetsolidia lähes koko niiden sukupuolisen kypsyysvaiheen ajan, nämä vaikutukset eivät korjaantuneet. Täysikasvaisilla urosrotilla havaittiin rakenteellisia poikkeavuuksia kivesten siittiöissä ja lisäkivesten epiteelisolujen hypertrofiaa ja hyperplasiaa. Linetsolidi näytti vaikuttavan rotan siittiösolujen kypsymiseen. Testosteronilisillä ei ollut vaikutusta linetsolidin välittämiin hedelmällisyysvaikutuksiin. Lisäkivesten hypertrofiaa ei havaittu koirilla, joita hoidettiin yhden kuukauden ajan, vaikka muutokset eturauhasen, kivesten ja lisäkivesten painoissa olivatkin ilmeisiä.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä linetsolidin teratogeenisuudesta 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 lievinä kypsymisviiveinä. Kun nämä samat poikaset paritettiin, esiintyi korjaantuvaa 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 ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen AUC-arvojen perusteella. 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 suppressoi luuydintä korjaantuvasti rotilla ja koirilla.

Niillä rotilla, jotka saivat 80 mg/kg/vrk linetsolidia suun kautta 6 kuukauden ajan, todettiin lonkkahermoissa aksonien korjaantumaton minimaalista tai lievää rappeutumista. Tällä annostasolla todettiin lonkkahermon minimaalista rappeutumista myös yhdellä uroksella 3 kuukauden kohdalla tehdyssä ruumiinavauksessa. Näyttöä näköhermon rappeutumisesta etsittiin sensitiivisellä morfologisella arvioinnilla perfuusiolla fiksoiduista kudoksista. Kuuden kuukauden annostelun jälkeen näköhermon minimaalinen tai kohtalainen rappeuma oli ilmeinen kahdella urosrotalla kolmesta, mutta suora yhteys lääkkeeseen oli epäselvä löydöksen akuutin luonteen ja epäsymmetrisen jakautumisen vuoksi. Todettu näköhermon rappeuma oli mikroskooppisessa tutkimuksessa verrattavissa näköhermon spontaaniin toispuoliseen rappeumaan, jota on ilmoitettu iäkkäillä rotilla ja joka voi johtua tavallisen taustamuutoksen pahenemisesta.

Tavanomaisista toistuvan annon toksisuustutkimuksista ja genotoksisuustutkimuksista saadut prekliiniset tutkimustulokset eivät paljastaneet muuta erityistä riskiä ihmiselle kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on jo ilmoitettu. Karsinogeenisuus-/onkogeneisuustutkimuksia ei ole tehty, koska linetsolidia käytetään vain lyhyen aikaa ja koska se ei ole ollut genotoksinen tavanomaisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksiipropyyliselluloosa-L
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Lesitiini (soija)
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen: 90 päivää (HDPE-pakkaus).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Linezolid Accord 600 mg kalvopäällysteiset tabletit on saatavana koteloon pakatuissa alumiini-alumiini-läp i p a inopakkauksissa tai HDPE-purkeissa. HDPE-purkeissa on valkoinen läpinäkymätön, lapsiturvallinen polypropyleenikorkki (ja tiivistelevy) sekä kuivausainekiekk o.

Yhdessä alumiini-alumiini-läp i p a inopakkauks kote lossa on 1, 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia. Yhdessä HDPE-purkissa on 10, 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 32219

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.10.2015/17.08.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linezolid Accord 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 600 mg linezolid.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 0,82 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till benvita, ovala, cirka 18,5 mm långa och 9,5 mm breda, bikonvexa filmdragerade tabletter, präglade med "EQ1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nosokomial pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni

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

Linezolidbehandling skall 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, lösning, 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 cirka 100 %.

Rekommenderad dosering och behandlingstid för vuxna:

Behandlingstiden är beroende av patogenen, infektionens lokalisation och svårighetsgrad, samt av patientens kliniska svar.

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

Den längsta behandlingstiden är 28 dagar. Säkerhet och effekt vid 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, lösning, och tabletter/granulat till oral suspension är identiska och enligt följande:

Infektioner	Dosering	Behandlingstid
Nosokomial pneumoni	600 mg två gånger dagligen	10-14 dagar i följd
Samhällsförvärvad pneumoni		
Komplicerade hud- och mjukdelinfektioner	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. $CL_{CR} < 30$ ml/min):

Ingen dosjustering behövs. Eftersom den kliniska signifikansen av högre exponeringsnivåer (upp till 10 gånger) för linezolidens två huvudmetaboliter hos patienter med svår njurinsufficiens inte är känd, bör linezolid användas med särskild försiktighet till dessa patienter, och bara 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 administreras efter dialysbehandlingen hos sådana patienter. Huvudmetaboliterna av linezolid elimineras i viss utsträckning via hemodialys, men koncentrationerna av dessa metaboliter är fortfarande avsevärt högre efter dialys än de som observerats 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 genomgår dialys, och bara när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken.

Erfarenheter saknas avseende linezolidbehandling till patienter som genomgår kontinuerlig ambulering peritonealdialys (CAPD) eller alternativa behandlingar för njursvikt (annat än hemodialys).

Nedsatt leverfunktion:

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

Administreringssätt

Rekommenderad dos av linezolid bör administreras oralt två gånger dagligen.

Administreringsväg: Oral användning.

De filmdragerade tablettorna kan tas med eller utan mat. Tablettorna ska sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot linezolid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Linezolid bör inte ges till patienter som tar läkemedel som hämmar monoaminoxidas A eller B (t.ex. fenelzin, isokarboxacid, selegilin, moklobemid) eller inom två veckor efter att patienten tagit ett sådant läkemedel.

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

- Patienter med obehandlad hypertoni, feokromocytom, karcinoid, tyreotoxikos, bipolär depression, schizoaffectivt syndrom, akut förvirringstillstånd.
- Patienter som tar något av följande läkemedel: serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4), tricykliska antidepressiva medel, serotonin 5-HT₁-receptoragonister (triptaner), sympatomimetiska medel med direkt eller indirekt verkan (inklusive adrenerga bronkodilaterare, pseudoefedrin och fenypropolanamin), 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 görs under hela behandlingstiden (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Myelosuppression (inklusive anemi, leukopeni, pancytopeni och trombocytopeni) har rapporterats hos patienter som fått linezolid. I de fall där utgången är känd ökade de påverkade hematologiska parametrarna mot nivåerna före behandling när linezolid sattes ut. Risken för dessa effekter förefaller ha samband med behandlingstiden. Äldre patienter som behandlas med linezolid kan löpa större risk att drabbas av blod dyskrasi jämfört med yngre patienter. Trombocytopeni kan uppträda oftare hos patienter med svår njurinsufficiens, oavsett om de behandlas med dialys eller ej, och hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Därför rekommenderas en noggrann övervakning av blodstatus hos patienter som har anemi, granulocytopeni eller trombocytopeni, patienter som får samtidigt läkemedel som kan sänka hemoglobinnivån, övriga blodvärden eller inverka negativt på trombocytantal eller trombocytfunktion, patienter som har svår njurinsufficiens eller måttlig till svår leverfunktionsnedsättning och patienter som behandlas under längre tid än 10-14 dagar. Till sådana patienter bör linezolid bara administreras under förutsättning att hemoglobinnivåer, blodstatus och trombocytantal kan övervakas noggrant.

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

Dessutom bör fullständig blodstatus (inklusive hemoglobinnivåer, trombocyt- och leukocytantal samt totalt antal leukocyter och differentialräkning av leukocyter) kontrolleras varje vecka hos patienter som får linezolid, oavsett blodstatus vid baseline.

I studier av ”compassionate use” rapporterades en högre incidens av allvarlig anemi hos patienter som fick linezolid under längre tid än den maximalt rekommenderade behandlingstiden på 28 dagar. Dessa patienter behövde oftare få blodtransfusion. Fall av anemi som krävde blodtransfusion har också rapporterats efter godkännande för försäljning, med fler fall som uppträdde hos patienter som behandlats i mer än 28 dagar

Fall av sideroblastisk anemi har rapporterats efter godkännande för försäljning. I de fall där tiden för uppkomsten av anemin var känd hade de flesta patienterna behandlats med linezolid i mer än 28 dagar. De flesta patienter tillfrisknade helt eller delvis efter att linezolid sattes ut med eller utan behandling för anemin.

Obalans i mortalitet i en klinisk studie på patienter med kateterrelaterade, grampositiva infektioner i blodbanan

I en öppen klinisk studie med allvarligt sjuka patienter med intravaskulära kateterrelaterade infektioner i sågs 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 infektionsstatus till följd av grampositiva bakterier vid baseline. Mortalitetsfrekvenser var nästan desamma hos patienter med infektioner orsakade enbart av grampositiva organismer (oddskvot 0,96; 95 % konfidensintervall: 0,58-1,59) men var signifikant högre ($p=0,0162$) i linezolidgruppen hos patienter med någon annan patogen eller ingen patogen vid baseline (oddskvot 2,48; 95 % konfidensintervall: 1,38-4,46). Den största skillnaden inträffade under behandling och inom 7 dagar efter att studieläkemedlet sattes ut. Fler patienter i linezolidgruppen förvärvade gramnegativa patogener under studien och avled av infektioner orsakade av gramnegativa patogener och av polymikrobiella infektioner. Därför bör linezolid bara användas vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner hos patienter med känd eller möjlig samtidig infektion orsakad av gramnegativa organismer om det inte finns någon annan behandling tillgänglig (se avsnitt 4.1). Vid dessa tillfällen 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 kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Därför är det 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 omedelbart sättas in. Läkemedel som hämmar tarmperistaltiken är kontraindicerat i denna situation.

Mjölksyraacidosis

Mjölksyraacidosis har rapporterats under användning med linezolid. Patienter som utvecklar symtom på metabolisk acidosis som återkommande illamående eller kräkningar, magsmärtor, låg bikarbonatnivå 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, t.ex. mjölksyraacidosis, anemi eller neuropati (optikus eller perifer), kan inträffa som ett resultat av denna hämning och dessa händelser är mer vanligare då läkemedlet ges under mer än 28 dagar.

Serotoninsyndrom

Spontana fall av serotoninsyndrom har rapporterats vid samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) och opioider (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3) förutom då administrering av linezolid och samtida serotonerga medel är absolut nödvändig. I dessa fall ska patienterna noga övervakas för tecken och symtom på serotoninsyndrom. t.ex. kognitiv dysfunktion, hyperpyrexia, hyperreflexi och inkoordination. Om tecken eller symtom uppstår bör läkaren överväga att sätta ut ett eller båda medlen. Om behandlingen med det samtidigt administrerade serotonerga medlet sätts ut kan utsättningssymtom uppträda.

Hyponatremi och SIADH

Hyponatremi och/eller abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) har observerats hos vissa patienter som behandlats med linezolid. Det rekommenderas att natriumnivåerna i serum övervakas regelbundet hos patienter med risk för hyponatremi, till exempel äldre patienter eller patienter som tar läkemedel som kan sänka natriumnivåerna i blodet (t.ex. tiaziddiuretika som hydroklortiazid).

Perifer neuropati och optikusneuropati

Perifer neuropati, samt optikusneuropati och optikusneurit som i vissa fall lett till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med Linezolid Accord. Dessa rapporter har i huvudsak gällt patienter som behandlats under längre tid än den maximalt rekommenderade behandlingstiden på 28 dagar.

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

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

Det kan finnas en ökad risk för neuropatier då linezolid används till patienter som samtidigt tar eller nyligen har tagit antimykobakteriella läkemedel mot tuberkulos.

Krampanfall

Krampanfall har rapporterats förekomma hos patienter som behandlas med linezolid. I de flesta av dessa fall rapporterades krampanfall i anamnesen eller riskfaktorer för krampanfall. Patienterna bör uppmanas att informera läkaren om de har kramper i anamnesen.

Monoaminoxidashämmare

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO), men vid de doser som används vid antibakteriell behandling uppträder inga antidepressiva effekter. Data från läkemedelsinteraktionsstudier och om säkerheten för linezolid vid administrering till patienter med underliggande tillstånd och/eller med samtidiga läkemedel som kan innebära risk för MAO-hämning är begränsade. Linezolid bör därför inte användas under sådana omständigheter, om inte noggrann övervakning av patienten kan ske (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Användning med tyraminrika livsmedel

Patienter bör avrådas från att äta stora mängder tyraminrika livsmedel (se avsnitt 4.5).

Superinfektion

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

Användning av antibiotika kan ibland ge upphov till överväxt av motståndskraftiga organismer. Under kliniska studier drabbades exempelvis cirka 3 % av patienterna som fick de rekommenderade doserna av linezolid en läkemedelsrelaterad kandidos. Om superinfektion uppträder under behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

Särskilda populationer

Linezolid bör användas med särskild försiktighet till patienter med svår njurinsufficiens, och bara när den förväntade nyttan bedöms överstiga den teoretiska risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

Nedsatt fertilitet

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

Kliniska försök

Säkerhet och effekt vid användning av linezolid under längre tid än 28 dagar har inte fastställts

Kontrollerade kliniska studier inkluderade inte patienter med diabetiska fotsår, trycksår eller ischemiska sår, svåra brännskador eller gangrän. Det finns således begränsad erfarenhet av användning av linezolid vid dessa tillstånd.

Allergiska reaktioner med sojalecitin

Linezolid innehåller sojalecitin. Sojalecitin kan orsaka allergiska reaktioner hos patienter som är allergiska mot soja.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO). Data från läkemedelsinteraktionsstudier och om säkerheten för linezolid vid administrering till patienter som får samtidigt läkemedel som kan innebära risk för MAO-hämning är begränsade. Linezolid bör därför inte användas under sådana omständigheter, om inte noggrann övervakning av patienten är möjlig (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eventuella interaktioner som ger 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 30-40 mm Hg, jämfört med 11-15 mmHg vid administrering av linezolid ensamt, 14-18 mmHg vid administrering av antingen pseudoefedrin eller fenylpropanolamin ensamt och 8-11 mm Hg vid administrering av placebo. Inga liknande studier har gjorts på personer med förhöjt blodtryck. Vid samtidig administrering av linezolid och läkemedel med kärlsammandragande effekt, inklusive dopaminerga medel, bör dessa titreras noggrant för att uppnå önskad verkan.

Möjliga serotonerga interaktioner

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

Erfarenhet efter godkännande för försäljning: det finns en rapport om att en patient drabbats av effekter som liknar serotonin syndrom vid intag av linezolid och dextrometorfan. Dessa försvann vid utsättning av båda läkemedlen.

Under klinisk användning av linezolid tillsammans med serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) och opioider har fall med serotonin syndrom rapporterats. Eftersom samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) ska hanteringen av patienter som kräver samtidigt behandling med linezolid och serotonerga medel ske enligt beskrivning 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 tyraminnehåll (t.ex. lagrad ost, jästextrakt, odestillerade alkoholdrycker och fermenterade sojaprodukter, exempelvis sojasås).

Läkemedel som metaboliseras via cytokrom P-450

Linezolid metaboliseras inte mätbart via cytokrom P450-enzymssystemet (CYP) och hämmar ingen av de kliniskt signifikanta CYP-isoformerna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) hos människa. Linezolid inducerar inte heller P450-isozymer hos råtta. Således förväntas inga CYP450-inducerade läkemedelsinteraktioner med linezolid.

Rifampicin

Effekten av rifampicin på farmakokinetiken för linezolid studerades hos sexton friska frivilliga vuxna män som fick 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 med i genomsnitt 21 % [90 % CI, 15,27] respektive 32 % [90 % CI, 27,37]. Mekanismen för denna interaktion samt den kliniska relevansen är okänd.

Warfarin

När warfarin tillsattes under linezolidbehandling vid steady-state inträffade en minskning på 10 % av det genomsnittliga maximala INR-värdet och en minskning på 5 % 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 i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för människa föreligger.

Linezolid bör ej användas under graviditet om det inte är uppenbart 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 (enligt beskrivning i avsnitt 4.4 och 4.8) när de får linezolid och bör avrådas från att framföra fordon och använda maskiner om något av dessa symtom uppträder.

4.8 Biverkningar

I nedanstående tabell redovisas biverkningar med frekvens baserad på data från alla orsaker från kliniska studier som omfattade mer än 6 000 vuxna patienter som fick de rekommenderade linezoliddoserna i upp till 28 dagar.

De vanligaste rapporterade var diarré (8,9 %), huvudvärk (4,2 %), illamående (6,9 %) och kräkningar (4,3 %).

De vanligaste rapporterade läkemedelsrelaterade biverkningar 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 godkännande för försäljning anges i tabellen som ”ingen känd frekvens”, eftersom den faktiska 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)
Infektioner och infestationer	kandidos, oral kandidos, vaginal kandidos, svampinfektioner	antibiotika-associerad kolit, inklusive pseudo-membranös kolit*, vaginit			
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni*, anemi	Pancytopeni*, leukopeni*, neutropeni, eosinofili	Sideroblastisk anemi*		myelosuppression*
Immunsystemet			<u>anafylaxi</u>		
Metabolism och nutrition		hyponatremi	mjölksyraacid os*		
Psykiska störningar	sömnlöshet				
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, smakförändringar (metallsmak), yrsel	kramper*, perifer neuropati*, hypestesi, parestesi			serotoninsyndrom**
Ögon		optikusneuropati*, dimsyn*	förändringar i synfältet*		optikusneurit*, synförlust*, förändrad synskärpa*, förändringar i färgseende*
Öron och balansorgan		tinnitus			

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat		arytmi (takykardi)			
Blodkärl	Hypertoni	transitoriska ischemiska attacker, flebit, tromboflebit			
Magtarm- kanalen	diarré, illamående, kräkningar, lokaliserad eller generell buksmärta, förstoppning, dyspepsi	pankreatit, gastrit, utspänd buk, muntorrhet, glossit, lös avföring, stomatit, missfärgning eller annan påverkan på tungan	ytliga missfärgningar av tänderna		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktion svärden; förhöjt ASAT, ALAT eller alkaliskt fosfatas	förhöjt totalt bilirubin			
Hud och subkutan vävnad	klåda, hudutslag	angioödem, urtikaria, dermatit, bullös dermatit, svettningar	toxisk epidermal nekrolys#, Stevens- Johnsons syndrom#, överkänslig- hetsvaskulit		alopeci
Njurar och urinvägar	förhöjt BUN	njursvikt, förhöjt kreatinin, polyuri			
Reproduktions- organ och bröstkörtel		vulvovaginal sjukdom			

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	feber, lokaliserad smärta	frossa, matthet, smärta vid injektionsstället, ökad törst			
Undersökningar	<u>Klinisk kemi</u> Ökning av LDH, kreatinkinas, lipas, amylas eller icke- fastande glukos. Minskning av totalprotein, albumin, natrium eller kalcium. Ökning eller minskning av kalium eller bikarbonat. <u>Hematologi</u> Ökning av neutrofila eller eosinofila leukocyter. Minskning av hemoglobin, hematokrit eller röda blodkroppar. Ökat eller minskat trombocytal eller leukocytal.	<u>Klinisk kemi</u> Ökning av natrium eller kalcium. Minskning av icke-fastande glukos. Ökning eller minskning av klorid. <u>Hematologi</u> Ökning av retikulocytal. Minskning av neutrofilal.			

* Se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.3 och 4.5.

Biverkningsfrekvens beräknad med ”The Rule of 3”

† Se nedan

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

† I kontrollerade kliniska studier där linezolid gavs i upp till 28 dagar rapporterades färre än 2,0 % av patienterna anemi. I ett ”compassionate use”-program med patienter med livshotande infektioner och underliggande sjukdomar utvecklades anemi hos 2,5 % (33/1 326) av de patienter som behandlades med linezolid ≤28 dagar, jämfört med 12,5 % (53/430) hos dem som behandlades >28 dagar. Andelen patienter som utvecklade behandlingsrelaterad allvarlig anemi och behövde blodtransfusion var 9 % (3/33) hos patienterna 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 nyfödd till 17 års ålder) 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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specifik antidot är känd.

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

Understödjande behandling rekommenderas tillsammans med upprätthållande av den glomerulära filtrationen. Cirka 30 % av en linezoliddos elimineras under 3 timmars hemodialys, men det saknas data om eliminering av linezolid genom peritonealdialys eller hemoperfusion. Linezolidens två huvudmetaboliter elimineras även dessa i viss utsträckning genom hemodialys.

Tecken på toxiska reaktioner på råttor efter doser på 3 000 mg linezolid/kg/dygn var minskad aktivitet och ataxi, medan hundar behandlade med 2 000 mg/kg/dygn uppvisade kräkningar och darrningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antibakteriella. ATC-kod: J01XX08

Allmänna egenskaper

Linezolid är ett syntetiskt, antibakteriellt medel som tillhör en ny klass av antibiotika, oxazolidinonerna. Linezolid är verksamt *in vitro* mot aeroba grampositiva bakterier och anaeroba mikroorganismer. Linezolid hämmar selektivt den bakteriella proteinsyntesen via en unik

verkningsmekanism. Specifikt binder det till en plats på bakterieribosomen (23S på 50S-subenheten) och förhindrar bildandet av ett funktionellt 70S initieringskomplex, som är en viktig komponent i translationsprocessen.

Den postantibiotiska effekten (PAE) *in vitro* hos linezolid mot *Staphylococcus aureus* var cirka 2 timmar. Vid mätning i djurmodeller var PAE *in vivo* 3,6 och 3,9 timmar för *Staphylococcus aureus* respektive *Streptococcus pneumoniae*. I djurförsök var den avgörande farmakodynamiska effektparametern den tid då plasmanivån av linezolid översteg den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) för den infekterande mikroorganismen.

Brytpunkter

Brytpunkter för den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) som har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för stafylokocker och enterokocker är för känsliga ≤ 4 mg/l och resistenta >4 mg/l. För streptokocker (inklusive *S. pneumoniae*) är brytpunkterna för känsliga ≤ 2 mg/l och resistenta >4 mg/l.

Icke-artrelaterade MIC-brytpunkter är känsliga ≤ 2 mg/l och resistenta >4 mg/l. Icke-artrelaterade brytpunkter har i huvudsak fastställts baserat på PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningar för specifika arter. Dessa brytpunkter är endast avsedda för organismer som inte har fått en specifik brytpunkt och inte för arter där känslighetstestning inte rekommenderas.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter och lokal information angående resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att substansens användbarhet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

Kategori
<u>Känsliga organismer</u> Grampositiva aerobe r: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulasnegativa stafylokocker <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Grupp C-streptokocker Grupp G-streptokocker Grampositiva anaerobe r: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -arter
<u>Resistenta organismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -arter <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinisk effekt har påvisats för känsliga isolat vid 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, vankomycinresistenta enterokocker, och penicillin- och erytromycinresistenta streptokocker) tyder på att linezolid vanligtvis 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 framträdande minskningar av känsligheten noterats med linezolid. Resistens mot linezolid har rapporterats för enterokocker, *Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker. Resistensen har förknippats långvariga behandlingsskurer och förekomst av protesmaterial eller icke dränerade abscesser. När antibiotikaresistenta organismer påträffas på sjukhuset är det viktigt att betona vikten av riktlinjer för infektionskontroll.

Information från kliniska studier

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) vid behandling av infektioner på grund av misstänkta eller dokumenterade resistenta grampositiva patogener (inklusive nosokomial lunginflammation, komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, kateterrelaterad bakteremi, bakteremi av okänd härkomst och andra infektioner) hos barn från födseln till 11 års ålder. I den utvärderbara populationen sågs utläkningsfrekvenser på 89,3 % (134/150) och 84,5 % (60/71) för linezolid respektive vankomycin (95 % CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Linezolid Accord innehåller (s)-linezolid som är biologiskt aktivt och metaboliseras för att bilda 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 (oral och intravenös dosering i en crossover-studie) är fullständig (cirka 100 %). Absorptionen påverkas inte signifikant av föda och absorptionen av den orala suspensionen liknar 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. Plasmaproteinbindningen är cirka 31 % och inte koncentrationsberoende.

Koncentrationen av linezolid i olika kroppsvätskor vid upprepad dosering har bestämts hos ett begränsat antal friska frivilliga. Kvoten av linezolid i saliv och svett i förhållande till plasma var 1,2:1,0 respektive 0,55:1. Kvoten mellan epitelvätska och alveolarcellerna i lungorna var 4,5:1,0 respektive 0,15:1,0, vid mätning av C_{max} vid steady-state. I en mindre studie på försökspersoner med ventrikuloperitoneala shuntar och huvudsakligen icke-inflammerade hjärnhinnor var kvoten av linezolid i cerebrospinalvätska i förhållande till 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 med öppen ring; aminoetoxiättiksyrametaboliten (PNU-142300) och hydroxyetyl-glycinmetaboliten (PNU-142586). Hydroxyetyl-glycinmetaboliten (PNU-142586) är den dominerande metaboliten hos människa och tros bildas genom en icke-enzymatisk process. Aminoetoxiättiksyrametaboliten (PNU-142300) förekommer i mindre mängd. 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 %), modersubstansen (30 %) och PNU-142300 (10 %). Medan praktiskt taget inget av modersubstansen kan ses i feces, återfinns cirka 6 % och 3 % av varje dos i form av PNU-142586 respektive PNU-142300. Halveringstiden för linezolid är i genomsnitt cirka 5-7 timmar.

Av linezolid's totala clearance utgörs cirka 65 % av icke-renal clearance. En viss grad av icke-linjäritet ses vid ökade doser av linezolid. Detta verkar bero på lägre renal och icke-renal clearance vid högre koncentrationer av linezolid. Skillnaden är dock liten och avspeglas inte i den faktiska halveringstiden.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med svår njurinsufficiens (dvs. 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 modersubstansen. 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, av vilka 21 regelbundet fick hemodialys, än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen av linezolid påverkades inte.

Den kliniska betydelsen av dessa observationer har ännu inte fastställts, eftersom säkerhetsdata i nuläget 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. Eftersom linezolid metaboliseras via en icke-enzymatisk process förväntas inte någon signifikant förändring av metabolismen vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Pediatrik 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 indikerar att efter enkeldoser eller multipla doser till barn (1 vecka till 12 år) var clearance av linezolid (räknat per kg kroppsvikt) högre hos barn än hos vuxna, men minskade med stigande ålder.

Hos barn, 1 vecka till 12 år gamla, gav administrering av 10 mg/kg dagligen var 8:e timme en exponering som motsvarade den som uppnås vid 600 mg två gånger dagligen hos vuxna.

Hos nyfödda, upp till 1 vecka gamla barn, ökar systemisk clearance av linezolid snabbt (räknat per kg kroppsvikt) under den första levnadsveckan. Den systemiska exponeringen hos nyfödda som får 10 mg/kg dagligen var 8:e timme är därför störst under det första levnadsdygnet. Dock förväntas ingen överdriven ackumulering under 1:a levnadsveckan vid denna dosregim eftersom clearance ökar snabbt under denna period.

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

Hos pediatrika patienter med ventrikuloperitoneala shuntar som fick 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 vid empirisk behandling av pediatrika patienter med infektioner i centrala nervsystemet.

Äldre: Farmakokinetiken för linezolid är inte signifikant förändrad hos patienter 65 år och äldre.

Kvinnor: Kvinnor har en något mindre distributionsvolym än män och genomsnittlig clearance är reducerad med cirka 20 % efter korrigering för kroppsvikt. Plasmakoncentrationen 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 inte plasmanivåerna hos kvinnor kraftigt överstiga vältolererade nivåer. Således behövas inga dosjusteringar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Linezolid minskade fertilitet och reproduktionsförmåga hos hanråttor vid exponeringsnivåer som ungefär motsvarar nivåerna hos människa. Hos könsmogna djur var dessa effekter reversibla. Men hos unga djur som behandlades med linezolid under nästan hela sin sexuella mognadsperiod var dessa effekter inte reversibla. Hos vuxna hanråttor observerades avvikande spermiemorfologi i testiklarna samt epitelcellshypertrofi och hyperplasi i bitestiklarna. Linezolid tycks påverka spermiernas mognadsprocess hos råttor. Tillägg av testosteron hade ingen effekt på linezolidmedierade fertilitetseffekter. Hypertrofi i bitestiklarna observerades inte hos hundar som behandlades under 1 månad, även om förändringar i organ vikterna 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 nivåerna hos människa. Hos möss orsakade samma koncentrationer av linezolid toxicitet hos moderdjur och hade samband med ökad embryodödlighet, inklusive hela kullförluster, minskad fostervikt och en försämring av den normala genetiska predispositionen för sternala variationer hos musstammen. Hos råttor observerades en ringa

toxicitet hos moderdjur vid exponeringsnivåer som var lägre än kliniska exponeringar. Viss 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 preimplanteringsförluster med motsvarande minskning av fertiliteten. Minskad fostervikt hos kanin inträffade bara vid förekomst av toxicitet hos moderdjur (kliniska tecken, minskad kroppsviktsökning och minskat 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 80 mg/kg/dag till råttor i 6 månader observerades icke-reversibel, minimal till lätt 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 hanrättor 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 studier av allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa förutom de som nämns i andra avsnitt av den här produktresumén. Inga studier avseende karcinogenicitet/onkogenicitet har utförts med tanke på att doseringen pågår under kort tid och att ingen gentoxicitet har observerats i standardstudierna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hydroxypropylcellulosa-L
Magnesiumstearat

Tablett, filmdragering

Polvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Talk
Lecitin (soja)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet: 90 dagar för tabletter i burk.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Linezolid Accord 600 mg filmdragerade tabletter finns i Alu-Alu-bliester förpackade i en kartong eller en HDPE-burk. HDPE-burkar har en vit barnskyddande förslutning av polypropen (med vadd med induktionsförslutning) och torkmedel.

En kartong Alu-Alu-bliester innehåller 1, 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.
En HPDE-burk innehåller 10, 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 32219

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.10.2015/17.08.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.06.2023