

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolic 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg linetsolidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti (n. 18 mm x 6 mm), jonka toiselle puolelle on painettu ”L9II 600”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume
Avohoitokeuhkokuume

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

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

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

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

Linetsolidi ei ole aktiivinen gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamissa infektioissa. Linetsolidia tulee käyttää komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavalle potilaalle, jolla on todettu tai jolla voi olla samanaikainen gramnegatiivisen mikrobin

aiheuttama infektio, vain silloin kun saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4). Näissä tilanteissa potilaalle on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

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

Zolic-infuusionestettä, kalvopäällysteisiä tabletteja ja rakeita oraalisuspensiota varten 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 infektioityypeissä, mutta niitä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Hoitoa saa antaa enintään 28 vuorokauden ajan. 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.

Annostussuositus infuusionesteelle ja tableteille/rakeille oraalisuspensiota varten on täysin sama ja se on seuraavanlainen:

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

Pediatriset potilaat: Tiedot linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla) ovat riittämättömät annostussuosituksen antamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Siksi linetsolidin käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella, ennen kuin lisätietoja on saatavilla.

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 päämetabolitille on potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tällaisilla potilailla 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 jälkeenkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa.

Siksi linetsolidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on vaikea dialyysihoitoa 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 peritoneaaldialyysia avohoidossa tai jotakin munuaisten vajaatoiminnan vaihtoehtohoitoa (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: Suositeltu linetsolidiannostus otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Antoreitti: suun kautta.

Kalvopäälysteiset tabletit voi ottaa ruoan kanssa tai sitä ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle .

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

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

- kontrolloimaton hypertensio, feokromosytooma, karsinoidi, tyreotoksikoosi, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsoaffekttiivinen 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 lääkeaineet (esim. adrenaliini, noradrenaliini), dopaminergiset lääkeaineet (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 ilmoitettu myelosuppressiota (mukaan lukien anemiaa, leukopeniaa, pansytopeniaa ja trombosytopeniaa). Niissä tapauksissa, joiden lopputulos on tiedossa, muuttuneet veriarvot ovat palautuneet linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle. Tällaisten vaikutusten riski näyttäisi liittyvän hoidon keston.

Linetsolidilla hoidetuilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriöitä kuin nuoremmilla potilailla. Trombosytopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin sellaisilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, riippumatta mahdollisesta dialyysihoidosta. Siksi verisolumäärien huolellista seuranta suositellaan potilailla, joilla on entuudestaan anemia, granulositytopenia tai trombosytopenia; jotka saavat samanaikaisesti mahdollisesti hemoglobiinitasoa alentavaa, verisolumääriä vähentävää tai verihiutaleiden määrään tai toimintaan haitallisesti vaikuttavaa lääkitystä; joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat hoitoa yli 10–14 vuorokautta. Linetsolidia 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 potilailla, jotka saavat linetsolidia lähtötilanteen verisolumääristä riippumatta.

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

Sideroplastista anemiaa on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Niissä tapauksissa, joissa alkamisajankohta oli tiedossa, useimmat potilaat olivat saaneet linetsolidia yli 28 päivää. 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, todettiin kuolleisuuden lisääntymistä linetsolidipotilailla verrattuna vankomysiini-/dikloksasilliini-/oksailliinipotilaisiin [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 (odds ratio 0,96, 95 %:n luottamusväli 0,58–1,59), mutta merkittävästi suurempi ($p = 0,0162$) linetsolidiryhmässä niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (odds ratio 2,48, 95 %:n luottamusväli 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvussa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 päivän aikana. Linetsolidipotilailla 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 on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia taudinaiheuttajia vastaan.

Antibioottihoitoon 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 lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle ilmaantuu vakava ripuli linetsolidin käytön aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai antibioottihoitoon liittyvää koliittia epäillään tai se todetaan, hoito bakteerilääkkeillä, myös linetsolidilla, on lopetettava ja 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 kehittyy 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 päivää.

Serotoniinioireyhtymä

Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien depressiolääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), yhteiskäyttöön on ilmoitettu liittyneen serotoniinioireyhtymää. 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 serotoniinioireyhtymän 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.

Perifeerinen ja optikusneuropatia

Linetsolidilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu perifeeristä neuropatiaa sekä optikusneuropatiaa ja -neuriittia, joka on joskus johtanut näönmenetykseen. Nämä ilmoitukset 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 linetsolidia pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn

toiminta tarkistettava säännöllisesti.

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

Neuropatioiden riski voi olla suurentunut potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet antimykobakteerilääkitystä tuberkuloosin hoitoon.

Kouristukset

Linetsolidilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos heillä on ollut aiemmin kouristuskohtauksia.

MAO:n 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-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 mikrobin 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).

Vaikutus fertiilitettiin

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MAO:n estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Saatavilla on erittäin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO-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 pseudoefedriinin ja fenyylipropanoliamiinihydrokloridin kohottamaa verenpainetta entisestään terveillä, normotensiivisillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

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 hypertensiivisillä koehenkilöillä ei ole tehty. Samanaikaisessa käytössä linetsolidin kanssa suositellaan vasopressiivisten, mukaan lukien dopaminergisten, lääkeaineiden huolellista annostitrausta halutun vasteen saavuttamiseksi.

Serotonergiset yhteisvaikutukset

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

Kokemukset myyntiluvan saamisen jälkeen: Serotoniinireyhtymää muistuttavia oireita on raportoitu 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), on käytetty yhdessä, serotoniinireyhtymää 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 havaittu 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, tislattomia alkoholijuomia ja fermentoituja soijapaputuotteita, kuten soijakastiketta).

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

Linetsolidi ei metaboloitu havaittavasti sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmän kautta eikä estä kliinisesti tärkeitä ihmisen CYP-isoentsyymejä (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linetsolidi ei myöskään indusoi P450-isoentsyymejä rotilla. Siksi 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% CI, 15, 27] AUC-arvoa keskimäärin 32 prosentilla [90% CI 27, 37]. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ja sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Varfariini

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

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot linetsolidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ovat riittämättömät. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Linetsolidi voi muodostaa 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

Eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi imetys on lopetettava ennen linetsolidin antoa ja koko hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa linetsolidi heikensi koe-eläinten 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 kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset ja niiden yleisyydet, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa havaittuun syy-yhteyteen. Tutkimuksiin osallistui yli 2000 aikuispotilasta, joille annettiin linetsolidia suositusannoksina enintään 28 vuorokauden ajan.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (8,4 %), päänsärky (6,5 %), pahoinvointi (6,3 %) ja oksentelu (4,0 %). 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	kandidiaasi (suun ja/tai emättimen hiivatulehdus), sieni-infektiot	vaginiitti	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti, myös pseudomembraanoottinen koliitti*		
Veri ja imukudos	anemia*†	leukopenia*, neutropenia, trombosytopenia, eosinofilia	Pansytopenia*		Myelosuppressio*, sideroblastianemia*
Immuunijärjestelmä					anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hyponatremia			Maitohappoasidoosi*
Psykkiset häiriöt	unettomuus				
Hermosto	päänsärky, makuuainmuutokset (metallinen maku suussa), heitehuimaus	kouristukset*, hypestesia, parestesia			Serotoniinioireyhtymä**, perifeerinen neuropatia*
Silmät		näön hämärtyminen*	Näkökenttämuutokset*		Optikusneuropatia*, optikusneuriitti*, näönmenetys*, näkökyvyn muutokset*, värinäön muutokset*

Kuulo ja tasapainoelin		korvien soiminen (tinnitus)			
Sydän		rytmihäiriö (takykardia)			
Verisuonisto	kohonnut verenpaine	TIA-kohtaus, flebiitti, tromboflebiitti			
Ruuansulatus-elimistö	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 fosfataasiarvo	suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo			
Iho ja ihonalainen kudος	kutina, ihottuma	nokkosihottuma, dermatiitti, liikkahikoilu			Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalin nekrolyysin kaltaiset rakkuloivat ihotulehdukset, angioedeema, alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	suurentunut veren ureapitoisuus	munuaisten vajaatoiminta, suurentunut kreatiniiniarvo			
Sukupuolielimet ja rinnat		Vulvovaginaalinen häiriö			
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, paikallistunut kipu	Kylmänvärsytykset, väsymys, kipu pistoskohdassa, janon voimistuminen			
Tutkimukset	<u>Kemia</u>	<u>Kemia</u>			

	<p>Arvo suurentunut: LDH, kreatiinkinaasi, lipaasi, amylaasi tai glukoosi (ilman paastoa)</p> <p>Arvo pienentynyt: kokonaisproteiini, albumiini, natriumtai kalsium</p> <p>Arvo suurentunut tai pienentynyt: kalium tai bikarbonaatti</p> <p><u>Veri</u></p> <p>Arvo suurentunut: neutrofiilit tai eosinofiilit</p> <p>Arvo pienentynyt: hemoglobiini, hematokriitti tai punasolut</p> <p>Arvo suurentunut tai pienentynyt: verihiutaleet tai valkosolut</p>	<p>Arvo suurentunut: natrium tai kalsium</p> <p>Arvo pienentynyt: glukoosi (ilman paastoa)</p> <p>Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi</p> <p><u>Veri</u></p> <p>Arvo suurentunut: retikulosyytit</p> <p>Arvo pienentynyt: neutrofiilit</p>			
--	--	--	--	--	--

*Ks. kohta 4.4.

** Ks. kohta 4.3 ja 4.5.

† Ks. jäljempänä.

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

†Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa linetsolidia annettiin enintään 28 päivän ajan, ilmoitettiin anemiaa 2,0%:lla potilaista. Erityisluvalla toteutetuissa hoito-ohjelmissa, joissa

potilailla oli hengenvaarallisia infektoita ja taustalla muita samanaikaisia sairauksia, anemia kehittyi 2,5 %:lle (33/1 326) potilaista 28 päivän linetsolidihoidossa ja 12,3 %:lle (53/430) potilaista > 28 päivän hoidossa. Lääkkeeseen liittyvää vakavaa, verensiirtoja vaatinutta anemiasia ilmoitettiin 9 %:lla (3/33) potilaista ≤28 päivän hoidossa ja 15 %:lla (8/53) potilaista > 28 päivän hoidossa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuustiedot, jotka perustuvat yli 500 lapsipotilaalla (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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu. 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.

3000 mg/kg/vrk linetsolidia rotille aiheutti toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, ja 2000 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 mikrobeille, joille ei ole määritelty tiettyä herkkyysrajaa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyystestausta ei suositella.

Herkkyys

Hankitun resistenssin ilmaantuvuus voi vaihdella valikoiduilla lajeilla maantieteellisesti ja ajallisesti. Tiedot paikallisesta resistenssistä ovat toivottavia, erityisesti vaikeiden infektioiden hoidossa. Asiantuntijaa on konsultoitava tarpeen mukaan, silloin kun paikallisen resistenssin ilmaantuvuus on sellainen, että linetsolidin hyöty ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa on kyseenalainen.

Luokat
<u>Herkät mikrobit</u> <u>Grampositiiviset aerobit:</u> <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 <u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Resistentit mikrobit</u> <i>Haemophilus influenzae</i>

Moraxella catarrhalis
Neisseria-lajit
Enterobacteriaceae
Pseudomonas-lajit

*Kliininen teho osoitettu herkillä isolaateilla valmisteelle hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa

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

Resistenssi

Ristiresistenssi

Linetsolidin vaikutusmekanismi eroaa 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 aureus* ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla. Tämä on yleensä liittynyt hoidon pitkäkestoisuuteen, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Jos sairaalassa todetaan antibiooteille resistenttejä mikrobeja, on tärkeää kiinnittää huomiota infektion kontrolloimiseen tähtääviin toimiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

Tutkimukset lapsipotilailla:

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 patogeenien 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) linetsolidiryhmässä ja vastaavasti 84,5 prosentilla (60/71) vankomysiiniryhmässä (95 % CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokineetiikka

Zolic 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 oraalinen biologinen hyötyosuus (anto suun kautta ja laskimoon tutkimuksessa, jossa oli ristikkäisasetelma) on täydellinen (noin 100 %). Ruoka ei vaikuta imeytymiseen merkittävästi. Imeytyminen oraalisuspensiosta on samaa

luokkaa kuin kalvopäällysteisistä tableteista.

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

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 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 aivo-selkäydinneste/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 karboksyylihappojohdosta: aminoetoksietikkahappo-metaboliitti (PNU-142300) ja hydroksietyyliglysiini-metaboliitti (PNU-142586). Hydroksietyyliglysiini-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 %), kantäläkkeenä (30 %) ja PNU-142300:na (10 %). Ulostesta kantäläkettä 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. Ero puhdistumassa on kuitenkin pieni eikä heijastu näennäiseen eliminaation puoliintumisaikaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: 600 mg kerta-annoksen jälkeen altistus linetsolidin kahdelle päämetaboliitille plasmassa 7–8-kertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Kantalääkkeen AUC-arvo ei kuitenkaan suurentunut. Vaikka linetsolidin päämetaboliitit eliminoituvat jossain määrin hemodialyysissa, 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 arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (eli Child-Pughin luokka C). 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 lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla) ovat riittämättömät, minkä vuoksi linetsolidin käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella (ks. kohta 4.2). Turvallisten ja tehokkaiden annostussuosituksen 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 elinvuikon aikana. Siksi vuorokausiannostus 10 mg/kg kahdeksan tunnin välein tuottaa vastasyntyneille suurimman systeemisen linetsolidialtistuksen ensimmäisenä syntymän jälkeisenä päivänä. Tämän annostuksen ei kuitenkaan odoteta aiheuttavan linetsolidin liiallista kertymistä elimistöön ensimmäisen elinvuikon 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 altistuksen 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 infektoita sairastavien lapsipotilaiden empiriseen hoitoon.

Iäkkäät: Linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

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 odotettu altistus. Nämä vaikutukset olivat sukukypsillä eläimillä korjautuvia. Sen sijaan nuorilla eläimillä, joita hoidettiin linetsolidilla lähes koko niiden sukupuolisen kypsymisvaiheen ajan, nämä vaikutukset eivät korjaantuneet.

Täysikasvuissa urosrotilla havaittiin rakenteellisia poikkeavuuksia kivesten siittiöissä ja lisäkivesten epiteelisolujen hypertrofiaa ja hyperplasiaa. Linetsolidi näytti vaikuttavan rotan siittiösolujen kypsymiseen.

Testosteronilisällä 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 odotettavissa olevat altistustasot. 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 alitiuteen liittyvien rintalastan poikkeavuuksien pahentumista. Rotilla todettiin lievää emotoksisuutta altistustasoilla, jotka olivat alhaisemmat kuin kliinisessä altistuksessa odotettavissa olevat tasot. Lisäksi todettiin lievää sikiötoksisuutta, joka ilmeni sikiöpainon pienenemisenä, rintalastan segmenttien puutteellisena luutumisenä, poikasten elonjääneisyyden heikentymisenä ja lievänä 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 korjaantumatononta 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 toispuoleiseen 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

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Krospovidoni

Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti (E 572)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E 464)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

oPA/AlPVC-Aläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 1, 10, 20, 30, 50, 60 ja 100 tablettia (vain sairaalakäyttöön).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31756

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22.9.2014

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2017