

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linezolid Glenmark 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 600 mg linezolid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 174 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”G”präglad på ena sidan och ”469” på den andra sidan (tablettens längd: 18,5 ± 3 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nosokomial pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni

Linezolid Glenmark 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 Glenmark 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 Glenmark 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 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 administreringssätt

Dosering

Linezolid Glenmark filmdragerade tabletter 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 mjukdelsinfektioner		

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 ambulerande peritonealdialys (CAPD) eller alternativa behandlingar för njursvikt (annat än hemodialys).

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering behövs. Det finns dock 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 tabletterna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 medicinering:

- Patienter med obehandlad hypertoni, feokromocytom, karcinoid, tyreotoxikos, bipolär depression, schizoaffektivt 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 fenyylpropanolamin), vasopressiva medel (t.ex. adrenalin, noradrenalin), dopaminerga medel (t.ex. dopamin, dobutamin), petidin eller buspiron.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Myelosuppression (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 får dialys eller inte, 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 samtidiga läkemedel som kan sänka hemoglobinnivån, övriga blodvärden eller inverka negativt på trombocytal 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 trombocytal 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 leukocyttal 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 som har förknippats med samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) och opioider, har rapporterats. Samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3) förutom då administrering av linezolid och samtidigt 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.

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats vid användning av linezolid. Linezolid ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för rabdomyolys. Linezolid ska sättas ut och lämplig behandling sättas in om tecken eller symtom på rabdomyolys observeras.

Hyponatremi och SIADH

Hyponatremi och/eller inadekvat ADH-sekretion (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 Glenmark. 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 symptom 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 Glenmark under en längre period än de rekommenderade 28 dagarna ska synen kontrolleras regelbundet.

Vid perifer neuropati eller optikusneuropati ska fortsatt behandling med Linezolid Glenmark 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 Glenmark. I de flesta av dessa fall rapporterades krampanfall i anamnesen eller riskfaktorer för krampanfall. Patienterna bör uppmannas att informera läkaren om de har krampor 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 punkt 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 spermiemorfologi. 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.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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 kärksammandragande 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 tyramininnehåll (t.ex. lagrad ost, jästextrakt, odestillerade alkohol drycker och fermenterade sojaprodukter, exempelvis sojasås).

Läkemedel som metaboliseras via cytokrom P-450

Linezolid metaboliseras inte mätbart via cytokrom P450-enzym systemet (CYP) och hämmar ingen av de kliniskt signifikanta CYP-isoformerna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) hos människa. Linezolid inducerar inte heller P450-isoenzymer hos råttor. 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 för alla orsaker från kliniska studier som inkluderade mer än 6 000 vuxna patienter som behandlades med de rekommenderade linezoliddoserna i upp till 28 dagar.

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

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.

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 (≥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)
Infektioner och infestationer	kandidos, oral kandidos, vaginal kandidos, svamp-infektioner	antibiotika-associerad kolit, inklusive pseudomembranös kolit*, vaginit			
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni*, anemi*†	pancytopeni*, leukopeni*, neutropeni, eosinofili	sideroblastisk anemi*		myelo-suppression*
Immunsystemet			anafylaxi		
Metabolism och nutrition		Hyponatremi, hypoglykemi	mjölksyraacid os*		
Psykiska störningar	sömnlöshet				
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, smakförändringar (metallsmak), yrsel	kramper*, perifer neuropati*, hypestesi, parestesi			serotoninsyndrom**
Ögon		optikus-neuropati*, dimsyn*	förändringar i synfältet*		optikusneurit*, synförlust*, förändrad synskärpa*, förändringar i färgseende*
Öron och balansorgan		tinnitus			
Hjärtat		arytmi (takykardi)			
Blodkärl	hypertoni	transitoriska ischemiska attacker, flebit, tromboflebit			
Magtarmkanalen	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, svart hårig tunga		

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)
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 [#] , överkänslighet svaskulit		alopeci
Muskuloskeleta la systemet och bindväv			<u>rabdomyolys*</u>		
Njurar och urinvägar	förhöjt BUN	njursvikt, förhöjt kreatinin, polyuri			
Reproduktions- organ och bröstkörtel		vulvovaginal sjukdom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	feber, lokaliserad smärta	frossa, matthet, smärta vid injektionsstället, ökad törst			

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)
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 neutrofiltal.			

* 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 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 pediatriska patienter (från nyfödd till 17 års ålder) tyder inte på att säkerhetsprofilen för linezolid skiljer sig åt mellan pediatriska och vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 linezolid-dos elimineras under 3 timmars hemodialys, men det saknas data om eliminering av linezolid genom peritoneal dialys 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 diarréer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antibakteriella medel. 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 samt enterokocker till Känslig ≤ 4 mg/l och Resistent > 4 mg/l. För streptokocker (inklusive *S. pneumoniae*) har brytpunkter fastställts till Känslig ≤ 2 mg/l och Resistent > 4 mg/l.

Icke artrelaterade MIC-brytpunkter har fastställts till Känslig ≤ 2 mg/l och Resistent > 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 aerober: <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 anaerober: <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> -arter

* 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

Linezolidens 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 Glenmark 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. Linezolidens 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 tabletterna.

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 alveolarcellarna 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 hanrättor 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 hanrättor 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 exponeringsnivåer. 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 kroppsviktökning 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 hanråttor efter 6 månaders dosering, men ett direkt samband med substansen är osäkert på grund av fyndens akuta karaktär och deras asymmetriska distribution. Den observerade synnervsdegenerationen liknade mikroskopiskt spontan ensidig synnervsdegeneration som rapporterats hos äldre råttor och kan utgöra en försämring av vanliga bakgrundsförändringar.

Prekliniska data, baserade på konventionella 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Tablett, filmdragering

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar-aluminiumblister i kartonger innehållande 10, 20 och 30 filmdragerade 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51059

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-12-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20