

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Linezolid Teva 600 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg linezolid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 195,50 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, filmdragerad kapselformad tablett, märkt med "600" på ena sidan. Andra sidan har en brytskåra.
Dimensioner: ca 20x9 mm

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nosokomial pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni

- Linezolid Teva är avsett för vuxna för behandling av samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni när dessa med säkerhet eller sannolikt orsakas av känsliga grampositiva bakterier. Vid fastställande av om linezolid är en lämplig behandling ska 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 Teva 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 endast användas till patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner och med känd eller möjlig samtidig infektion med gramnegativa organismer om annan behandling inte finns tillgänglig (se avsnitt 4.4). Under dessa omständigheter ska behandling mot gramnegativa organismer sättas in samtidigt.

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

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibakteriella preparat ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Linezolid infusionsvätska, filmdragerade tabletter eller oral suspension kan användas som initial behandling. Patienter som inleder behandlingen parenteralt kan övergå till oral behandling när detta är kliniskt indicerat. Vid sådan övergång krävs ingen dosjustering eftersom linezolid har en oral biotillgänglighet på nära 100 %.

Rekommenderad dosering och behandlingstid för vuxna

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

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

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 infusionslösning och tabletter är identiska och är enligt följande:

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

Pediatrisk population

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

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Svårt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance <30 ml/min)

Ingen dosjustering behövs. Eftersom den kliniska signifikansen av högre exponeringsnivåer (upp till 10 gånger) för de två huvudmetaboliterna hos patienter med svår njurinsufficiens inte är känd, bör dock linezolid användas med särskild försiktighet till dessa patienter, och endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken.

Då ungefär 30 % av en dos linezolid elimineras under 3 timmars hemodialys bör linezolid administreras efter dialysbehandlingen hos sådana patienter. De huvudsakliga metaboliterna av linezolid elimineras i viss utsträckning vid hemodialys, men koncentrationerna av dessa metaboliter är fortfarande avsevärt högre efter dialys än hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens.

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

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

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna kan intas med eller utan föda.

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 behandlas med läkemedel som hämmar monoaminoxidas A eller B (t.ex. fenelzin, isocarboxacid, selegilin, moklobemid) eller som under de föregående två veckorna tagit ett sådant läkemedel.

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

- Patienter med obehandlad hypertoni, feokromocytom, carcinoid, tyreotoxikos, bipolär depression, schizoaffektiv störning, akuta 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 fenylpropanolamin), vasopressiva medel (t.ex. adrenalin, noradrenalin), dopaminerga medel (t.ex. dopamin, dobutamin, petidin eller buspiron).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Myelosuppression (inkluderande anemi, leukopeni, pancytopeni och trombocytopeni) har rapporterats hos patienter som behandlas med linezolid. I de fall där utgången är känd, har de påverkade hematologiska parametrarna återgått till de nivåer som förelåg före behandlingen. Risken för dessa effekter förefaller ha samband med behandlingstiden. Äldre patienter som behandlas med linezolid kan löpa större risk att uppleva blodsjukdom jämfört med yngre patienter. Trombocytopeni kan uppträda oftare hos patienter med svår njurinsufficiens, oavsett om de behandlas med dialys eller 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 samtidig medicinering som kan sänka hemoglobinnivån, övriga blodvärden eller inverka negativt på trombocytfunktionen, 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 endast ges under förutsättning att deras blodvärden kan övervakas noggrant.

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

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

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

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

Obalans i mortalitet i klinisk prövning med kateterrelaterade, grampositiva septikemier

I en öppen klinisk prövning med allvarligt sjuka patienter med infektioner i anslutning till intravaskulära katetrar iaktogs en överdödlighet hos patienter som behandlades med linezolid, jämfört med vankomycin/dikloxacillin/oxacillin [78/363 (21,5 %) jämfört med 58/363 (16,0 %)]. Den faktor som huvudsakligen påverkade mortaliteten var förekomst av infektion av grampositiva bakterier vid studiestarten. Mortaliteten var nästan densamma i de båda behandlingsarmarna hos patienter med infektioner förorsakade enbart av grampositiva organismer (odds-kvot 0,96; 95 % konfidensintervall: 0,58-1,59) men var signifikant högre ($p=0,0162$) i linezolidarmen hos patienter med någon annan patogen eller ingen patogen vid studiestarten (odds-kvot 2,48; 95 % konfidensintervall: 1,38-4,46). Den största skillnaden inträffade under behandling och inom sju dagar efter att behandlingen avslutats. Fler patienter i linezolidarmen förvärvade gramnegativa patogener under prövningen och avled av infektioner förorsakade av gramnegativa patogener och av polymikrobiella infektioner jämfört med den andra behandlingsarmen. Därför bör linezolid endast användas vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner med känd eller möjlig samtidig infektion orsakad av gramnegativa organismer om det inte finns någon annan behandling tillgänglig (se avsnitt 4.1). 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 varierar i allvarlighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att beakta denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under och efter behandling med linezolid. Om antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive linezolid, avbrytas och adekvata åtgärder påbörjas omedelbart. 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, låga bikarbonatnivåer eller hyperventilering under behandling med linezolid kräver omedelbar läkarvård. Om mjölksyraacidosis inträffar ska nyttan av fortsatt behandling med linezolid vägas mot den potentiella risken.

Mitokondriell dysfunktion

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

Serotonergt syndrom

Spontana fall av serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och opioider (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3) förutom då samtidig administrering är absolut nödvändigt. I dessa fall ska patienterna noga övervakas för tecken och symtom på serotonergt syndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyrex, hyperreflexi och inkoordination. Om tecken eller symtom uppstår bör läkaren överväga att avsluta den ena eller båda behandlingarna. Om behandlingen med det samtidigt administrerade serotonerga medlet avslutas kan utsättningssymtom förekomma.

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

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

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

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

Krampanfall

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

Hämmare av monoaminoxidas

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

Användning med tyraminrika livsmedel

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

Superinfektion

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

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

Särskilda populationer

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

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

Nedsättning av fertilitet

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

Kliniska prövningar

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

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

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hämmare av monoaminoxidas

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

Potentiella interaktioner resulterande i ökning av blodtrycket

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

Möjliga serotonerga interaktioner

Den möjliga läkemedelsinteraktionen med dextrometorfan undersöktes hos friska frivilliga. Försökspersonerna fick dextrometorfan (två doser om 20 mg med 4 timmars mellanrum) med eller utan linezolid. Inga tecken på serotonergt syndrom (förvirring, delirium, oro, darrningar, rodnad,

svettningar och hög feber) har noterats hos de friska försökspersoner som fått linezolid och dextrometorfan.

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

Under klinisk användning av linezolid tillsammans med serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och opioider har fall med serotonergt syndrom rapporterats. Eftersom samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) ska hanteringen av patienter som kräver samtidigt behandling med linezolid och serotonerga medel ske såsom beskrivet 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 metaboliserade via cytokrom P450

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

Rifampicin

Effekten av rifampicin på farmakokinetiken för linezolid studerades hos sexton friska frivilliga vuxna män som erhöll 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 arean under kurvan (AUC) för linezolid i medeltal med 21 % [90 % CI: 15 - 27] respektive 32 % [90 % CI: 27 - 37]. Mekanismen för denna interaktion samt den kliniska relevansen är okänd.

Warfarin

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Linezolid bör inte 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 en reducerad 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 (som beskrivs i avsnitt 4.4 och 4.8) vid användning av linezolid och avrådas från att framföra fordon och använda maskiner om något av dessa symptom 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 vanligast förekommande var diarré (8,9 %), illamående (6,9 %), kräkningar (4,3 %) och huvudvärk (4,2 %).

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningar som ledde till terapiavbrott var huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar. Cirka 3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av en läkemedelsrelaterad biverkan.

Ytterligare biverkningar som har rapporterats efter marknadsintroduktion 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).

Systemorgan-klass	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Infektioner och infestationer	candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svamp-infektioner	antibiotika-associerad kolit, inklusive pseudo-membranös kolit*, vaginit			
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni*, anemi*†	pancytopeni*, leukopeni*, neutropeni, eosinofili	sideroblastisk anemi*		myelosuppression*
Immunsystemet			anafylaxi		
Metabolism och nutrition		hyponatremi, hypoglykemi	mjölksyraacidosis*		
Psykiska störningar	insomni				
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, smak-förändringar (metallsmak), yrsel	kramper*, perifer neuropati*, hypestesi, parestesi			serotonergt syndrom**
Ögon		optikusneuropati*, dimsyn*	förändringar i synfältet*		optikusneurit*, synförlust*, förändrad synskärpa*, förändringar i färgseende*
Öron och balansorgan		tinnitus			

Systemorgan- klass	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till 1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Hjärtat		arytmi (takykardi)			
Blodkärl	hypertension	transitoriska ischemiska attacker, flebit, tromboflebit			
Magtarm- kanalen	diarré, illamående, kräkningar, lokaliserad eller generell buksmärt, förstoppning, dyspepsi	pankreatit, gastrit, utspänd buk, muntorrhet, glossit, lös avföring, stomatit, missfärgning eller annan påverkan på tungan	ytliga missfärgningar av tänderna, svart hårig tunga		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktions värden; förhöjt ASAT, ALAT eller alkaliskt fosfatas	förhöjt totalt bilirubin			
Hud och subkutan vävnad	pruritus, utslag	angioödem, urtikaria, bullös dermatit, dermatit, svettningar	toxisk epidermal nekrolys [#] , Stevens-Johnsons syndrom [#] , överkänslighet, vaskulit		alopeci
Muskuloskeletal a systemet och bindväv			rabdomyolys*		
Njurar och urinvägar	förhöjt BUN	njursvikt, förhöjt kreatinin, polyuri			
Reproduktions- organ och bröstkörtel		vulvovaginal dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	feber, lokaliserad smärta	frossa, matthet, ökad törst			
Undersökningar	<u>Kemiska värden</u> förhöjt LDH, kreatinkinas, lipas, amylas eller blodglukos (ej fasteglukos). Sänkt totalprotein, albumin, natrium eller kalcium. Ökning eller	<u>Kemiska värden</u> Ökning av natrium eller kalcium. Sänkt blodglukos (ej fasteglukos). Ökning eller minskning av klorid.			

Systemorgan- klass	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till 1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
	sänkning av kalium eller bikarbonat. <u>Hematologiska värden</u> Ökning av neutrofila eller eosinofila leukocyter. Minskning av hemoglobin, hematokrit eller antal röda blodkroppar. Ökning eller minskning av trombocytal eller leukocytal.	<u>Hematologiska värden</u> Ökat retikulocytal. Minskat antal neutrofiler.			

* 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, TIA (transitoriska ischemiska attacker) och hypertoni.

† Under kontrollerade kliniska prövningar där linezolid gavs i upp till 28 dagar rapporterades anemi hos 2 % av patienterna. I ett "compassionate use"-program med patienter med livshotande infektioner och bakomliggande sjukdomar, utvecklades anemi hos 2,5 % (33/1 326) av de patienter som behandlades ≤28 dagar, jämfört med 12,3 % (53/430) hos dem som behandlades >28 dagar. Andelen patienter som utvecklade behandlingsrelaterad allvarlig anemi och behövde blodtransfusion var 9 % (3/33) för dem som behandlades ≤28 dagar och 15 % (8/53) hos dem som behandlades >28 dagar.

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Någon specifik antidot är inte 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 data saknas rörande elimination genom peritoneal dialys eller hemoperfusion. Linezolidens två huvudmetaboliter elimineras även dessa i viss utsträckning genom hemodialys.

Toxiska reaktioner i form av minskad aktivitet och ataxi har observerats hos råttor efter administrering av 3 000 mg linezolid/kg/dygn. Hundar uppvisade efter en dos av 2 000 mg/kg/dygn kräkningar och darrningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk.
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 linezolid till en plats på bakteriens ribosomer (23S på 50S-subenheten) och förhindrar bildningen av ett funktionellt 70S initieringskomplex, som är en viktig komponent i translationsprocessen.

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

Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterier för MIC (minsta hämmande koncentration) vid känslighetstestning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för linezolid och anges här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för särskilda arter och lokal information om resistensmönster är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att substansens användbarhet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

Kategori
Känsliga organismer Grampositiva aerobes: <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 anaerobes: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i>-arter
Resistenta organismer <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 på godkända kliniska indikationer.

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

Resistens

Korsresistens

Linezolidens verkningsmekanism skiljer sig från andra klasser av antibiotika. *In vitro* studier med kliniska isolat (inklusive meticillinresistenta stafylokocker, vancomycinresistenta enterokocker, och penicillin- och erytromycinresistenta streptokocker) tyder på att linezolid vanligen är aktivt mot organismer som är resistenta mot en eller flera andra klasser av antibiotika.

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

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

Information från kliniska prövningar

Studier på den pediatrika populationen

I en öppen studie jämfördes behandlingseffekten av linezolid (10 mg/kg var 8:e timme) med vankomycin (10-15 mg/kg var 6:e till 24:e timme) hos barn från födseln upp till 11 års ålder infekterade med misstänkt eller bevisat resistent grampositiva patogener (inklusive nosokomial lunginflammation, komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, kateterrelaterad bakteremi, bakteremi av okänd härkomst och andra infektioner). I den evaluerbara populationen sågs en utläkning på 89,3 % (134/150) och 84,5 % (60/71) för linezolid respektive vankomycin (95 % CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Linezolid absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 2 timmar efter dosering. Linezolid's absoluta orala biotillgänglighet (undersökt i en crossover-studie med orala och intravenösa doser) är fullständig (cirka 100 %). Absorptionen påverkas inte påtagligt av föda och absorptionen av den orala suspensionen motsvarar 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. Bindningen till plasmaproteiner är omkring 31 % och är inte koncentrationsberoende.

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med svår njurinsufficiens (dvs. med kreatininclearance <30 ml/min) ökade exponeringen för linezolid's två huvudmetaboliter i plasma med 7-8 gånger efter engångsdoser på 600 mg. Dock skedde ingen ökning av AUC för 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, varav 21 hemodialyspatienter, än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen av linezolid påverkades inte.

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

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

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

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

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

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

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

Äldre: Farmakokinetiken för linezolid är inte signifikant annorlunda hos patienter över 65 år.

Kvinnor: Kvinnor har en något mindre distributionsvolym än män och genomsnittligt clearance är reducerat med omkring 20 % efter korrigering för kroppsvikt. Plasmakoncentrationerna är högre hos kvinnor, vilket delvis kan förklaras med skillnader i kroppsvikt. Eftersom linezolidens genomsnittliga halveringstid emellertid inte skiljer sig signifikant mellan män och kvinnor förväntas plasmanivåerna hos kvinnor inte stiga över vältolererade nivåer. Dosjusteringar behöver således inte göras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Linezolid orsakade reversibel myelosuppression hos råttor och hundar.

Vid peroral administrering av 80 mg/kg/dag till råttor i 6 månader observerades icke-reversibel, minimal till mild axonal degeneration av ischiasnerven; minimal degeneration av ischiasnerven observerades även hos 1 hane vid samma dosnivå vid en interimistisk nekropsi efter 3 månader. Noggranna morfologiska utvärderingar av perfusionsfixerad vävnad utfördes för att undersöka tecken på synnervsdegeneration. Minimal till måttlig synnervsdegeneration sågs hos 2 av 3 hanrättor efter 6 månaders dosering, men ett direkt samband med substansen är osäkert på grund av fyndens akuta karaktär och deras asymmetriska distribution. Den observerade synnervsdegenerationen liknade mikroskopiskt spontan ensidig synnervsdegeneration som rapporterats hos äldre råttor och kan utgöra en försämring av vanliga bakgrundsförändringar.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Laktosmonohydrat, spraytorkad
Majsstärkelse
Krospovidon (E1202)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos 2910 5cP (E464)
Makrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium - aluminium (riv och tryck) blister
Transparenta PVC/PVdC – aluminium blister
Aluminium – aluminium blister

Förpackningsstorlekar: 10, 10x1, 20, 20x1, 28, 30, 60, 90 och 100 filmdragerade tabletter samt sjukhusförpackningar med 50x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49967

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-12-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2018-04-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-25