

29. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Linezolid ”Glenmark”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29241

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Linezolid ”Glenmark”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg linezolid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 174 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide til råhvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med ”G” præget på den ene side og ”469” på den anden side (tabletlængde: 18,5 ±3 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nosokomiel pneumoni

Pneumoni erhvervet uden for sygehus

Linezolid ”Glenmark” er indiceret til behandling af voksne med pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomiel pneumoni forårsaget af eller mistænkt for at være forårsaget af følsomme Gram-positive bakterier. Ved afgørelse af, hvorvidt Linezolid ”Glenmark” er en passende behandling, bør der tages hensyn til resultaterne af mikrobiologiske tests eller information om resistensprævalensen over for antibakterielle midler blandt Gram-positive bakterier. (se pkt. 5.1 vedrørende relevante organismer).

Linezolid har ingen effekt på infektioner, som skyldes Gram-negative patogener. Ved mistanke om eller fund af Gram-negative patogener skal der samtidig indledes specifik behandling af disse.

Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (se pkt. 4.4)

Linezolid ”Glenmark” er **kun** indiceret til behandling af voksne med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner, når mikrobiologiske test har vist, at infektionen skyldes følsomme Gram-positive bakterier.

Linezolid har ingen effekt på infektioner, som skyldes Gram-negative patogener. Linezolid bør kun anvendes til behandling af patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner med en samtidig kendt eller mulig infektion med Gram-negative organismer, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4). I disse tilfælde skal der samtidig indledes behandling mod Gram-negative organismer.

Linezolidbehandling bør kun initieres på hospital og under relevant specialistvejledning som f.eks. en mikrobiolog eller en specialist i infektionssygdomme.

De officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Linezolid ”Glenmark” filmovertrukne tabletter kan bruges som initialbehandling. Patienter, som begynder behandlingen med den parenterale lægemiddelform, kan skifte til en oral lægemiddelform, når det er klinisk indiceret. I sådanne tilfælde er dosisjustering ikke nødvendig, da linezolid har en oral biotilgængelighed på ca. 100 %.

***Anbefalet dosering og behandlingsvarighed for voksne:*** Behandlingsvarigheden er afhængig af patogenet, infektionsstedet, infektionens sværhedsgrad og patientens kliniske respons.

Følgende anbefalede behandlingsvarigheder reflekterer dem, der er anvendt i de kliniske forsøg. Kortere behandlingsregimer kan være passende til visse infektionstyper, men er ikke undersøgt i kliniske forsøg.

Den maksimale behandlingsvarighed er 28 dage. Sikkerhed og virkning af linezolid, når det gives i perioder længere end 28 dage, er ikke fastslået (se pkt. 4.4).

Det er ikke nødvendigt at øge den anbefalede dosis eller behandlingsvarighed ved infektioner associeret med samtidig bakteriæmi.

Anbefalet dosering for infusionsvæske og for tabletter/granulat til oral suspension er den samme og er følgende:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner** | **Dosis** | **Behandlingsvarighed** |
| Nosokomiel pneumoni | 600 mg to gange daglig | 10-14 sammenhængende dage |
| Pneumoni erhvervet uden for sygehus |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner |

***Pædiatrisk population*:** Sikkerhed og virkning hos børn (< 18 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

***Ældre:*** Dosisjustering er ikke nødvendig.

***Nyreinsufficiens:*** Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Svær nyreinsufficiens (dvs. CLCR < 30 ml/min.): Dosisjustering er ikke nødvendig. Linezolid bør kun anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens og kun, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko, da den kliniske betydning af højere vævseksponering (op til 10 gange) for de to primære linezolidmetabolitter hos patienter med svær nyreinsufficiens ikke kendes.

Da ca. 30 % af en linezoliddosis fjernes ved 3 timers hæmodialyse, bør linezolid gives efter dialyse hos hæmodialysepatienter. De primære linezolidmetabolitter fjernes til en vis grad ved hæmodialyse, men koncentrationen af disse metabolitter er stadig meget højere efter dialyse end koncentrationen hos patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens.

Linezolid bør derfor kun anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens i dialyse og kun, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko.

Indtil nu er der ingen erfaring med linezolid til patienter i kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD) eller alternative behandlinger for nyresvigt (andre end hæmodialyse).

***Leverinsufficiens:*** Dosisjustering er ikke nødvendig. Der er imidlertid begrænsede kliniske data, og det anbefales, at linezolid kun bør anvendes til sådanne patienter, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Den anbefalede linezoliddosering bør administreres oralt to gange daglig.

Administrationsvej: Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Linezolid bør ikke bruges af patienter, der anvender lægemidler, som hæmmer monoaminoxidase A eller B (f.eks. phenelzin, isocarboxazid, selegilin, moclobemid) eller inden for 2 uger efter brug af sådanne lægemidler.

Medmindre der er faciliteter til rådighed til intensiv overvågning og kontrol af blodtrykket, bør linezolid ikke gives til patienter med følgende kliniske tilstande eller til patienter i samtidig medicinsk behandling med følgende lægemiddelstoffer:

* Patienter med ukontrolleret hypertension, fæokromocytom, carcinoid, thyrotoxikose, bipolær depression, skizofrenilignende tilstande, akutte forvirringstilstande.
* Patienter, der bruger et af følgende lægemidler: serotoningenoptagshæmmere (se pkt. 4.4), tricykliske antidepresiva, serotonin 5-HT1-receptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske midler (inklusive adrenerge bronkodilatorer, pseudoefedrin og phenylpropanolamin), vasopressive midler (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerge midler (f.eks. dopamin, dobutamin), pethidin eller buspiron.

Dyreforsøg indikerer, at linezolid og dets metabolitter kan passere over i modermælken, og amning bør derfor afbrydes før og under behandlingen (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Myelosuppression*

Myelosuppression (inklusive anæmi, leukopeni, pancytopeni og trombocytopeni) er set hos patienter i behandling med linezolid. I de tilfælde, hvor udfaldet er kendt, steg de påvirkede hæmatologiske parametre op imod før-behandlingsniveauerne, når linezolidbehandlingen blev afbrudt. Risikoen for disse virkninger synes relateret til behandlingsvarigheden. Ældre patienter i behandling med linezolid kan have større risiko for at udvikle bloddyskrasier end yngre. Trombocytopeni kan forekomme hyppigere hos patienter med svær nyreinsufficiens, hvad enten patienten er i dialyse eller ej. Nøje monitorering af blodtallene anbefales derfor hos patienter, som har eksisterende anæmi, granulocytopeni eller trombocytopeni, hos patienter, som får samtidig behandling, der kan nedsætte hæmoglobinniveauerne, sænke blodtallene eller påvirke blodpladetal eller -funktion negativt, har svær nyreinsufficiens eller modtager mere end 10-14 dages behandling. Linezolid bør kun gives til sådanne patienter, når nøje monitorering af hæmoglobinniveau, blodtal og blodpladetælling er mulig.

Hvis signifikant myelosuppression forekommer under linezolidbehandling, bør behandlingen stoppes, medmindre det vurderes, at det er absolut nødvendigt at fortsætte behandlingen. I sådanne tilfælde bør intensiv monitorering af blodtal og passende behandlingsstrategier iværksættes.

Det anbefales yderligere at monitorere alle blodtal (inklusive hæmoglobinniveauer, blodplader samt både total leukocyt- og differentialtælling) ugentligt hos patienter, som får linezolid, uden hensyn til blodtallene ved behandlingsstart.

I compassionate use-studier er der set en højere incidens af alvorlig anæmi hos patienter, der er i behandling med linezolid længere end de maksimalt anbefalede 28 dage. Disse patienter har oftere brug for blodtransfusion. Efter markedsføring er der også set tilfælde af blodtransfusionskrævende anæmi, hvoraf de fleste tilfælde er set hos patienter behandlet med linezolid i længere tid end 28 dage.

Der er set tilfælde af sideroblastisk anæmi efter markedsføring. Hvor tiden for debut var kendt, havde de fleste patienter fået linezolidbehandling i mere end 28 dage. De fleste patienter kom sig helt eller delvist efter seponering af linezolidbehandlingen både med og uden behandling for deres anæmi.

*Overdødelighed hos patienter med kateter-relaterede infektioner med Gram-positive bakterier*

I et open label-studie med alvorligt syge patienter med intravaskulære kateterrelaterede infektioner sås en overdødelighed hos patienter behandlet med linezolid i forhold til patienter behandlet med vancomycin/dicloxacillin/oxacillin [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Den faktor, der havde størst indflydelse på dødeligheden, var status af Gram-positiv infektion ved baseline. Der sås samme dødelighed hos patienter med rent Gram-positive organismer (odds-ratio 0,96; 95 % konfidensinterval: 0,58-1,59), men signifikant højere dødelighed (p=0,0162) i linezolidgruppen af patienter med enten andre patogener eller ingen patogener ved baseline (odds-ratio 2,48; 95 % konfidensinterval: 1,38-4,46). Den største forskel sås under behandling og inden for 7 dage efter ophør med forsøgsmedicinen. Flere patienter i linezolidgruppen fik Gram-negative patogener under studiet og døde af infektioner med Gram-negative patogener og polymikrobielle infektioner. Derfor bør linezolid kun anvendes til patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner med en samtidig kendt eller mulig infektion med Gram-negative organismer, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder (se pkt. 4.1). I disse tilfælde skal der samtidig indledes behandling mod Gram-negative organismer.

*Antibiotika-associeret diarré og colitis*

Der er set antibiotika-associeret diarré og antibiotika-associeret colitis, herunder pseudomembranøs colitis samt diarré associeret med *Clostridioides difficile* ved brug af næsten alle antibiotika, herunder linezolid. Sværhedsgraden kan variere fra mild diarré til fatal colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får kraftig diarré under eller efter brug af linezolid. Ved mistænkt eller bekræftet antibiotika-associeret diarré eller colitis skal behandling med antibakterielle lægemidler, herunder linezolid, afbrydes, og der bør straks træffes passende terapeutiske forholdsregler. Lægemidler med hæmmende virkning på peristaltikken er kontraindiceret.

*Laktatacidose*

Der er set laktatacidose ved brug af linezolid. Patienter, der udvikler tegn og symptomer på metabolisk acidose, herunder recidiverende kvalme eller opkastning, mavesmerter, lavt bikarbonatniveau eller hyperventilation, under behandling med linezolid, bør straks få medicinsk behandling. Ved laktatacidose bør fordelene ved fortsat linezolidbehandling afvejes mod den potentielle risiko for laktatacidose.

*Mitokondriel dysfunktion*

Linezolid inhiberer proteinsyntesen i mitokondriet. På grund af dette kan bivirkninger som laktatacidose, anæmi og neuropati (optisk eller perifer) opstå. Disse bivirkninger ses oftest hos patienter, der er i behandling i længere tid end de maksimalt anbefalede 28 dage.

*Serotoninsyndrom*

Der er set spontane tilfælde af serotoninsyndrom i forbindelse med samtidig brug af linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva som selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og opioider (se pkt. 4.5). Derfor er samtidig brug af linezolid og serotonerge midler kontraindiceret (se pkt. 4.3) undtagen i situationer, hvor denne kombination er tvingende nødvendig. I disse tilfælde skal patienten observeres nøje ved behandlingens start og ved dosisøgninger for tegn og symptomer på serotoninsyndrom, f.eks. kognitiv dysfunktion, hyperpyreksi, hyperrefleksi og nedsat koordinationsevne. Hvis disse tegn eller symptomer opstår, bør det overvejes at seponere enten den ene eller den anden behandling; hvis behandlingen med serotonergt middel seponeres, kan der opstå seponeringssymptomer.

*Perifer og optisk neuropati*

Perifer neuropati og/eller optisk neuropati, undertiden progredierende til tab af syn, er set hos patienter behandlet med Linezolid ”Glenmark”. Disse tilfælde er primært set hos patienter, der er i behandling i længere tid end de maksimalt anbefalede 28 dage.

Alle patienter bør informeres om at rapportere symptomer på svækkelse af synet såsom ændring af skarpheden i synet, ændret farvesyn, sløret syn eller synsfeltsdefekt. I sådanne tilfælde anbefales øjeblikkelig vurdering af, om henvisning til øjenlæge er nødvendig. Hvis patienterne tager Linezolid ”Glenmark” i mere end de anbefalede 28 dage, bør synsfunktionen monitoreres regelmæssigt.

Hvis der opstår perifer eller optisk neuropati, bør fortsat behandling med Linezolid ”Glenmark” vurderes mod potentielle risici.

Risikoen for neuropati kan være øget, når linezolid anvendes til patienter, der får eller har fået antimykobakteriel-behandling mod tuberkulose.

*Kramper*

Kramper er rapporteret hos patienter i behandling med Linezolid ”Glenmark”. De fleste tilfælde sås hos patienter med fortilfælde af krampeanfald eller med risikofaktorer for krampeanfald. Patienterne skal opfordres til at oplyse lægen om fortilfælde af kramper.

*Monoaminoxidasehæmmere*

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv monoaminoxidasehæmmer (MAOI). Det udviser imidlertid ingen antidepressiv virkning i doser anvendt til antibakteriel behandling. Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og omkring sikkerheden af linezolid givet til patienter med tilstande og/eller i samtidig medicinsk behandling, som medfører, at MAO-hæmning er en risiko. Linezolid anbefales derfor ikke i disse tilfælde, medmindre nøje observation og monitorering af patienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.5).

*Tyraminholdig mad*

Patienterne bør advares mod at indtage store mængder tyraminholdig mad (se pkt. 4.5).

*Superinfektion*

Linezolids påvirkning af normalfloraen er ikke undersøgt.

Brug af antibiotika kan til tider medføre en overvækst af ikke-følsomme organismer. For eksempel oplevede 3 % af patienterne i de kliniske forsøg, der fik de anbefalede linezoliddoser, lægemiddelrelateret candidiasis. Opstår der superinfektion under behandling, bør der tages passende forholdsregler.

*Særlige patientgrupper*

Linezolid bør kun anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens og kun, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det anbefales, at linezolid kun gives til patienter med svær leverinsufficiens, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Fertilitet*

Linezolid reducerer fertiliteten reversibelt og inducerer abnorm sædmorfologi hos voksne hanrotter ved vævseksponeringsniveauer, der er omtrent sammenlignelige med de niveauer, som forventes hos mennesker. Det vides ikke, om linezolid påvirker mænds reproduktionssystem (se pkt. 5.3).

*Kliniske undersøgelser*

Sikkerhed og virkning af linezolid, når det gives i perioder længere end 28 dage, er ikke undersøgt.

De kontrollerede kliniske forsøg inkluderede ikke patienter med diabetiske fodlæsioner, decubitus eller iskæmiske læsioner, svære forbrændinger eller gangræn. Erfaringen med brug af linezolid til sådanne patienter er derfor begrænset.

Lactose

Linezolid ”Glenmark”-tabletter indeholder lactose. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, Lapps lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke anvende denne medicin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Monoaminoxidasehæmmere*

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv monoaminoxidasehæmmer (MAOI). Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og om linezolids sikkerhed, når det gives til patienter samtidig med anden medicin, som kan medføre risiko for MAO-hæmning. Linezolid anbefales derfor ikke i disse tilfælde, medmindre nøje observation og monitorering af patienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Potentielle interaktioner, der kan medføre blodtryksstigning*

Hos normotensive raske frivillige forsøgspersoner øgede linezolid den blodtryksstigning, der blev induceret af pseudoefedrin og phenylpropanolaminehydrochlorid. Samtidig administration af linezolid og enten pseudoefedrin eller phenylpropanolamin resulterede i gennemsnitlige stigninger i systolisk blodtryk i størrelsesordenen 30-40 mmHg, sammenlignet med 11-15 mmHg stigninger med linezolid alene, 14-18 mmHg med enten pseudoefedrin eller phenylpropanolamin alene og 8-11 mmHg med placebo. Lignende studier er ikke udført hos hypertensive personer. Det anbefales, at dosis af lægemidler, der har vasopressiv virkning, inklusive dopaminerge midler, nøje titreres for at opnå det ønskede respons, når de gives samtidig med linezolid.

*Potentielle serotonerge interaktioner*

Den potentielle interaktion med dextromethorphan er undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner. Personerne fik dextromethorphan (2 doser af 20 mg med 4 timers mellemrum) med eller uden linezolid. Der sås ingen serotoninsyndromvirkninger (forvirring, delirium, rastløshed, rystelser, rødme, diaforese og hyperpyreksi) hos normale personer, der fik linezolid og dextromethorphan.

Erfaring efter markedsføring: Der er set ét tilfælde af en patient, som oplevede serotoninsyndromlignende virkninger under indtagelse af linezolid og dextromethorphan, som svandt efter afbrydelse af begge behandlinger.

Der er set tilfælde af serotoninsyndrom ved samtidig behandling med linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva som selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og opioider. Kombinationen er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Håndteringen af patienter, for hvem behandling med linezolid og serotonergt middel er klinisk påkrævet, er beskrevet i pkt. 4.4.

*Tyraminholdig mad*

Der er ikke set signifikant pressorrespons hos personer, der fik både linezolid og mindre end 100 mg tyramin. Dette tyder på, at det kun er nødvendigt at undgå at indtage overdrevne mængder mad og drikke med højt tyraminindhold (f.eks. gammelost/moden ost, gærekstrakter, udestillerede alkoholiske drikke og gærede sojabønneprodukter såsom sojasauce).

*Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450*

Linezolid metaboliseres ikke målbart af cytokrom P450 (CYP) enzymsystemet, og det hæmmer ikke nogen af de klinisk signifikante humane CYP-isoformer (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ligeledes inducerer linezolid ikke P450-isoenzymer hos rotter. Derfor forventes der ingen CYP450-inducerede lægemiddelinteraktioner med linezolid.

*Rifampicin*

Rifampicins virkning på linezolids farmakokinetik er blevet undersøgt hos 16 raske frivillige mænd, der fik linezolid 600 mg to gange daglig i 2,5 dage med og uden rifampicin 600 mg 1 gang daglig i 8 dage. Rifampicin nedsatte linezolids Cmax og AUC med gennemsnitligt henholdsvis 21 % [90 % CI, 15, 27] og 32 % [90 % CI, 27, 37]. Mekanismen bag denne interaktion og dens kliniske betydning kendes ikke.

*Warfarin*

Når warfarin gives sammen med linezolidbehandling ved steady state, er der en 10 % reduktion i den gennemsnitlige maksimale INR ved samtidig administration med en 5 % reduktion i AUC INR. Der foreligger utilstrækkelige data vedrørende patienter, der har fået warfarin og linezolid, til at vurdere den eventuelle kliniske betydning af disse observationer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af linezolid til gravide kvinder erbegrænset. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se 5.3). Der er en potentiel risiko for mennesker.

Linezolid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt, dvs. den potentielle fordel er større end den teoretiske risiko.

Amning

Dyreforsøg tyder på, at linezolid og dets metabolitter kan passere over i modermælken, og amning bør derfor afbrydes før og under behandlingen.

Fertilitet

Linezolid har medført reduceret fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienterne bør advares mod risikoen for svimmelhed og synsforstyrrelser (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) under linezolidbehandling og bør rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, hvis nogle af disse symptomer forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen herunder viser en oversigt over bivirkninger med hyppighed baseret på data for alle kausaliteter i kliniske forsøg med mere end 2.000 voksne patienter, der fik de anbefalede linezoliddoser i op til 28 dage.

De mest almindelige indberettede bivirkninger var diarré (8,4 %), hovedpine (6,5 %), kvalme (6,3 %) og opkastning (4,0 %).

De mest almindelige indberettede lægemiddelrelaterede bivirkninger, som førte til afbrydelse af behandlingen, var hovedpine, diarré, kvalme og opkastning. Ca. 3 % af patienterne afbrød behandlingen, fordi de fik en lægemiddelrelateret bivirkning.

Yderligere bivirkninger, som kun er rapporteret efter markedsføring, er listet i tabellen med hyppigheden "Ikke kendt", da den faktiske hyppighed ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data.

Følgende bivirkninger er set under behandling med linezolid med følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden**  **(<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svampeinfektioner | vaginitis | antibiotika-associeret colitis, inkl. pseudomembranøs colitis\* |  |  |
| Blod og lymfesystem | anæmi\*† | leukopeni\*, neutropeni, trombocytopeni\*, eosinofili | pancytopeni\* |  | myelosuppression\*, sideroblastisk anæmi\* |
| Immunsystemet |  |  |  |  | anafylaksi |
| Metabolisme og ernæring |  | hyponatriæmi |  |  | laktatacidose\* |
| Psykiske forstyrrelser | søvnløshed |  |  |  |  |
| Nervesystemet | hovedpine, smagsforstyrrelser (metalsmag), svimmelhed | kramper\*, hypoæstesi, paræstesi |  |  | serotoninsyndrom\*\*, perifer neuropati\* |
| Øjne |  | sløret syn\* | synsfeltsdefekt\* |  | optisk neuropati\*, optisk neuritis\*, synstab\*, ændret synsskarphed\*, ændret farvesyn\* |
| Øre og labyrint |  | tinnitus |  |  |  |
| Hjerte |  | arytmi (takykardi) |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme | hypertension | transitorisk iskæmisk attak,  flebitis, tromboflebitis |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | diarré, kvalme, opkastning, lokaliserede eller generelle mavesmerter, forstoppelse, dyspepsi | pancreatitis, gastritis, abdominal distension, mundtørhed, glossitis, løs afføring, stomatitis, misfarvning af eller lidelser i tungen | overfladisk misfarvning af tænder |  |  |
| Lever og galdeveje | abnorme leverfunktionstest; forhøjet ASAT, ALAT eller basisk fosfatase | forhøjet totalbilirubin |  |  |  |
| Hud og subkutane væv | pruritus, udslæt | urticaria, dermatitis, diaforese |  |  | bulløse lidelser som beskrevet ved Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, alopeci |
| Nyrer og urinveje | forhøjet BUN | nyresvigt, forhøjet kreatinin, polyuri |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | vulvovaginale lidelser |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | feber, lokal smerte | kulderystelser, træthed, smerte på injektionsstedet, øget tørst |  |  |  |
| Undersøgelser | Kemi  Forhøjet LDH, kreatinkinase, lipase, amylase eller ikke-fastende glucose. Nedsat totalprotein, albumin, natrium eller calcium. Forhøjet eller nedsat kalium eller bikarbonat.  Hæmatologi  Forhøjet antal neutrofile eller eosinofile leukocytter. Nedsat hæmoglobin, hæmatokrit eller erytrocyttal. Forhøjet eller nedsat trombocyttal eller leukocyttal. | Kemi  Forhøjet natrium eller calcium. Nedsat ikke-fastende glucose. Forhøjet eller nedsat chlorid.  Hæmatologi  Forhøjet retikulocyttal. Nedsat antal neutrofile leukocytter. |  |  |  |

\* Se pkt. 4.4

\*\* Se pkt. 4.3 og 4.5

† Se nedenfor

Følgende linezolidbivirkninger var i sjældne tilfælde alvorlige: lokaliserede mavesmerter, transitorisk iskæmisk attak og hypertension.

†I kontrollerede kliniske studier, hvor linezolid blev givet i op til 28 dage, blev der rapporteret anæmi hos 2 % af patienterne. I et compassionate use-program hos patienter med livstruende infektioner og underliggende co-morbiditet opstod der anæmi hos 2,5 % (33/1326) af patienterne der var i behandling med linezolid i ≤ 28 dage, sammenlignet med 12,3 % (53/430) af patienterne, som var i behandling med linezolid i >28 dage. Andelen af tilfælde, hvor der blev rapporteret medicinrelateret, alvorlig anæmi, som krævede blodtransfusion, var 9 % (3/33) hos patienter i behandling ≤ 28 dage og 15 % (8/53) hos patienter i behandling >28 dage.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata fra kliniske studier baseret på mere end 500 pædiatriske patienter (fra fødsel til 17 år) tyder ikke på, at linezolids sikkerhedsprofil for pædiatriske patienter afviger fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der kendes ingen specifik antidot.

Der er ikke indberettet nogen tilfælde af overdosering. Følgende information kan dog være nyttig:

Støttende behandling tilrådes samtidig med opretholdelse af glomerulær filtration. Ca. 30 % af en linezoliddosis fjernes ved 3 timers hæmodialyse, men der foreligger ingen data vedrørende fjernelse af linezolid ved peritonealdialyse eller hæmoperfusion. De to primære metabolitter af linezolid fjernes også i nogen grad ved hæmodialyse.

Tegn på toksicitet hos rotter efter linezoliddoser på 3000 mg/kg/dag var nedsat aktivitet og ataksi, mens hunde behandlet med 2000 mg/kg/dag oplevede opkastning og rystelser.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antibiotika. ATC-kode: J 01 XX 08.

***Generelle egenskaber***

Linezolid er et syntetisk antibiotikum, som tilhører en ny klasse antibiotika, oxazolidinonerne. Det har in vitro-aktivitet over for aerobe Gram-positive bakterier og anaerobe mikroorganismer. Linezolid hæmmer selektivt bakterieproteinsyntesen via en unik virkningsmekanisme. Det bindes specifikt til et sted på bakterieribosomet (23S af 50S subunit) og forhindrer dannelsen af et funktionelt 70S-initieringskompleks, som er en essentiel komponent i translationsprocessen.

Linezolids in vitro-postantibiotiske (PAE) på *Staphylococcus aureus* var ca. 2 timer. In vivo PAE var i dyremodeller 3,6 og 3,9 timer for henholdsvis *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae*. Den farmakodynamiske nøgleparameter for effekt i dyreforsøg var den tid, som linezolidplasmaniveauet overskred den mindste hæmmende koncentration (MIC) for den inficerende organisme.

***Breakpoints***

MIC-værdier (Minimum Inhibitory Concentration) fastsat af Den Europæiske Referencekomité (EUCAST) for stafylokokker og enterokokker er; følsomme ≤ 4 mg/l og resistente > 4 mg/l. For streptokokker (herunder *S. Pnemoniae*), er værdierne; følsomme ≤ 2 mg/l og resistente > 4 mg/l.

MIC-værdier for ikke-artsrelaterede organismer er; følsomme ≤ 2 mg/l og resistente > 4 mg/l.

Ikke-artsrelaterede breakpoints er overvejende bestemt på basis af PK/PD-data og er ikke afhængige af MIC-fordelingen på specifikke arter. De skal kun bruges for organismer, som ikke har fået tildelt et specifikt breakpoint, og ikke bruges for de arter, hvor der ikke anbefales følsomhedstest.

***Følsomhed***

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, i særdeleshed ved behandling af alvorlige infektioner. Der bør søges ekspertrådgivning i de tilfælde, hvor forekomsten af resistens gør anvendelse af linezolid ved visse typer af infektion tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Kategori** |
| Følsomme organismer  **Gram-positive aerobe:**  *Enterococcus faecalis*  *Enterococcus faecium\**  *Staphylococcus aureus*\*  Koagulase-negative stafylokokker  *Streptococcus agalactiae\**  *Streptococcus pneumoniae\**  *Streptococcus pyogenes\**  Gruppe C-streptokokker  Gruppe G-streptokokker  **Gram-positive anerobe:**  *Clostridium perfringens*  *Peptostreptococcus anaerobius*  *Peptostreptococcus-*arter |
| Resistente organismer  *Haemophilus influenzae*  *Moraxella catarrhalis*  *Neisseria*-arter  *Enterobacterales*  *Pseudomonas*-arter |

\*Der er vist klinisk effekt for følsomme isolater ved godkendte kliniske indikationer.

Selvom linezolid viser nogen in vitro-aktivitet mod *Legionella, Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae*, er der ikke tilstrækkelige data til at demonstrere den kliniske effekt.

***Resistens***

Krydsresistens

Linezolids virkningsmekanisme adskiller sig fra andre antibiotikaklassers. In vitro-studier med kliniske isolater (inklusive methicillin-resistente stafylokokker, vancomycin-resistente enterokokker og penicillin- og erythromycin-resistente streptokokker) tyder på, at linezolid som regel er aktivt over for organismer, som er resistente over for en eller flere andre antibiotikaklasser.

Resistens over for linezolid er associeret med punktmutationer i 23S rRNA.

Som for andre antibiotika, der anvendes til behandling af vanskelige infektioner og/eller anvendes over lang tid, er der set alvorligt fald i følsomheden over for linezolid. Resistens er set hos enterokokker, *Staphylococcus aureus* og koagulase-negative stafylokokker. Dette relateres generelt til forlænget behandlingsvarighed og tilstedeværelse af proteser eller udrænede abscesser. Ved fund af antibiotikaresistente bakterier på hospitaler og sygehuse er det vigtigt at lægge vægt på instrukser for infektionskontrol.

***Information fra kliniske studier***

Studier i den pædiatriske population:

I et åbent klinisk studie blev effekten af linezolid (10 mg/kg hver 8. time) sammenlignet med vancomycin (10-15 mg/kg hver 6.-24. time) i behandling af infektioner forårsaget af mistænkt eller bekræftet resistente Gram-positive patogener (inklusive nosokomiel pneumoni, komplicerede hud- og bløddelsinfektioner, kateterrelateret bakteriæmi, bakteriæmi af ukendt årsag og andre infektioner) hos børn fra fødsel til 11 år. Klinisk helbredelsesrate i den målbare del af populationen var henholdsvis 89,3 % (134/150) og 84,5 % (60/71) for linezolid og vancomycin (95 % CI: -4,9, 14,6).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Linezolid ”Glenmark” indeholder primært (s)-linezolid, som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivater.

***Absorption***

Linezolid absorberes hurtigt og i udstrakt grad efter oral dosering. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 2 timer efter dosering. Den absolutte orale linezolidbiotilgængelighed (oral og intravenøs dosering i en crossover-undersøgelse) er fuldstændig (ca. 100 %). Absorptionen påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse, og absorptionen for den orale suspension er sammenlignelig med, hvad der gælder for de filmovertrukne tabletter.

Efter intravenøs dosering af 600 mg 2 gange daglig er plasmalinezolid Cmax og Cmin (gennemsnit og [SD]) ved steady state blevet bestemt til henholdsvis 15,1 [2,5] mg/l og 3,68 [2,68] mg/l.

I en anden undersøgelse med oral dosering af 600 mg 2 gange daglig til steady state blev Cmax og Cmin bestemt til henholdsvis 21,2 [5,8] mg/l og 6,15 [2,94] mg/l. Steady state blev opnået på doseringens anden dag.

***Fordeling***

Fordelingsvolumen ved steady state er gennemsnitligt på ca. 40-50 liter hos raske voksne og nærmer sig totalvolumen af kropsvæske. Plasmaproteinbinding er ca. 31 % og er ikke koncentrationsafhængig.

Linezolidkoncentrationen er blevet bestemt i forskellige væsker fra et begrænset antal frivillige i undersøgelser efter gentagen dosering. Ratioen for linezolid i spyt og sved i forhold til plasma var henholdsvis 1,2:1,0 og 0,55:1,0. Ratioen for epitelvæske og alveolærcellevæske var henholdsvis 4,5:1,0 og 0,15:1,0 målt ved steady state Cmax. I et lille studie af forsøgspersoner med ventrikel-peritoneal shunt og ikke-inflammerede meninges var linezolidratioen i cerebrospinalvæsken i forhold til plasma ved Cmax 0,7:1,0 efter gentagen linezoliddosering.

***Biotransformation***

Linezolid metaboliseres primært ved oxidation af morpholinringen, hvilket hovedsageligt medfører dannelse af 2 inaktive åben-ring-carboxylsyrederivater; aminoethoxyeddikesyremetabolitten (PNU-142300) og hydroxyethylglycinmetabolitten (PNU-142586). Hydroxyethylglycinmetabolitten (PNU-142586) er den fremherskende humane metabolit og menes at blive dannet ved en ikke-enzymatisk proces. Aminoethoxyeddikesyremetabolitten (PNU-142300) er mindre udbredt. Der er fundet andre underordnede inaktive metabolitter.

***Elimination***

Patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens udskiller ved steady state primært linezolid i urinen som PNU-142586 (40%), uomdannet stof (30 %) og PNU-142300 (10 %). Stort set intet uomdannet stof findes i fæces, hvorimod ca. 6 % og 3 % af dosis findes som henholdsvis PNU-142586 og PNU-142300. Linezolids eliminationshalveringstid er ca. 5-7 timer i gennemsnit.

Non-renal clearance står for ca. 65 % af den totale linezolidclearance. Ved øget linezoliddosis ses en beskeden grad af non-lineær clearance. Dette ser ud til at skyldes lavere renal og non-renal clearance ved højere linezolidkoncentrationer. Forskellen i clearance er imidlertid lille og reflekteres ikke i eliminationshalveringstiden.

***Særlige populationer***

Nyreinsufficiens: Efter enkeltdoser på 600 mg ses en 7-8 gange forøgelse i vævseksponering over for de to primære linezolidmetabolitter i plasma hos patienter med svær nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min.). Der var imidlertid ingen stigning i linezolids AUC. Selvom der sker en vis fjernelse af de primære linezolidmetabolitter ved hæmodialyse, er metabolitplasmaniveauerne efter de enkelte 600 mg doser stadig væsentligt højere efter dialyse end niveauerne observeret hos patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens.

Hos 24 patienter med svær nyreinsufficiens, hvoraf 21 var i regelmæssig hæmodialyse, var maksimal plasmakoncentration for de to primære metabolitter efter adskillige dages dosering ca. 10 gange så høj som den, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. Maksimalt linezolidplasmaniveau blev ikke påvirket.

Den kliniske betydning af disse fund er ikke klarlagt, da der kun er en begrænset mængde tilgængelige sikkerhedsdata (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverinsufficiens: Begrænsede data indikerer, at farmakokinetikken for linezolid, PNU-142300 og PNU-142586 ikke ændres hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh-klasse A eller B). Linezolids farmakokinetik hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) er ikke undersøgt. Da linezolid imidlertid metaboliseres ved en ikke-enzymatisk proces, forventes nedsat leverfunktion ikke at ændre dets metabolisme signifikant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population (< 18 år): Der foreligger ikke tilstrækkelige data mht. linezolids sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år), og linezolid anbefales derfor ikke til denne aldersgruppe (se pkt. 4.2). Yderligere studier er nødvendige for at fastlægge sikre og effektive doser til børn. Farmakokinetiske studier indikerer, at efter en enkelt og flere doser til børn (1 uge til 12 år) var linezolids clearance (baseret på kg legemsvægt) større hos pædiatriske patienter end hos voksne, men den faldt med stigende alder.

Administration af 10 mg/kg hver 8. time til børn mellem 1 uge og 12 år medførte en vævseksponering svarende til, hvad der blev opnået ved 600 mg to gange daglig til voksne.

Linezolids systemiske clearance (baseret på kg legemsvægt) hos neonatale op til 1 uge gamle øges hurtigt i den første leveuge. Derfor vil neonatale, der har fået 10 mg/kg hver 8. time daglig have en større systemisk vævseksponering første dag efter fødslen. Men alt for stor ophobning forventes ikke med denne dosering i den første leveuge, da clearance hastigt øges i den periode.

Efter en 600 mg dosis er linezolids farmakokinetik ens hos unge (12 til 17 år) og voksne. Derfor vil unge, der daglig får 600 mg hver 12. time, have den samme vævseksponering, som ses hos voksne.

Hos pædiatriske patienter med ventrikel-peritoneal shunt, som fik administreret linezolid enten hver 12. time eller hver 8. time, sås variable linezolidkoncentrationer i cerebrospinalvæsken efter enten en enkelt eller flere doser af linezolid. Konstante terapeutiske koncentrationer i cerebrospinalvæsken kunne ikke opnås eller opretholdes. Derfor anbefales empirisk behandling af pædiatriske patienter med infektioner i centralnervesystemet ikke.

Ældre: Linezolids farmakokinetik ændres ikke signifikant hos ældre patienter på 65 år og derover.

Kvinder: Kvinder har et lidt mindre fordelingsvolumen end mænd, og gennemsnitlig clearance reduceres med ca. 20 %, når den korrigeres for legemsvægt. Plasmakoncentrationen er højere hos kvinder, og dette kan delvis skyldes forskelle i legemsvægt. Da linezolids gennemsnitlige halveringstid imidlertid ikke er signifikant forskellig hos mænd og kvinder, forventes plasmakoncentrationer hos kvinder ikke at stige væsentligt over de niveauer, der er veltolererede, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Linezolid reducerer fertiliteten og reproduktionsevnen hos hanrotter ved vævseksponeringsniveauer, der er omtrent sammenlignelige med de niveauer, hos mennesker. Disse virkninger var reversible hos kønsmodne dyr. Hos ikke-kønsmodne dyr behandlet med linezolid i omtrent hele deres seksuelle modningsperiode var disse virkninger imidlertid ikke reversible. Hos voksne hanrotter sås abnorm sædmorfologi i testis og epiteliel cellehypertrofi og hyperplasi i epididymis. Linezolid påvirkede modningen af rottespermatozoer. Testosteronsupplement havde ingen effekt på linezolid-medierede fertilitetspåvirkninger. Hypertrofi af bitestikler blev ikke observeret hos hunde behandlet i 1 måned, selvom der var tydelige ændringer i vægten af prostata, testikler og bitestikler.

Reproduktionstoksicitetsstudier med mus og rotter viste ikke tegn på teratogen effekt ved eksponeringsniveauer på henholdsvis 4 gange eller de samme som hos mennesker. De samme linezolidkoncentrationer gav maternel toksicitet hos mus og var relateret til øget fosterdød inklusive tab af hele kuld, nedsat fostervægt og en forværring af den normale genetiske prædisponering for sternale variationer hos den observerede musestamme. Hos rotter sås svag maternel toksicitet ved vævseksponeringer, der var lavere end de kliniske eksponeringer. Der sås mild føtal toksicitet i form af reduceret fostervægt, reduceret ossifikation af sternum, reduceret ungeoverlevelse og let forsinkelse af modningsprocessen. Efter parring viste de samme unger tegn på reversibel dosisrelateret stigning i præimplantationstab med tilsvarende fald i fertiliteten. Hos kaniner sås kun nedsat fostervægt ved maternel toksicitet (kliniske symptomer, reduceret vægttilvækst og fødeindtagelse) ved lave eksponeringsdoser 0,06 gange human eksponering baseret på AUC. Denne art erkendt for at være følsom over for antibiotika.

Linezolid og dets metabolitter udskilles i mælken hos diegivende rotter, og de fundne koncentrationer var højere end i maternelt plasma.

Linezolid forårsagede reversibel myelosuppression hos rotter og hunde.

Ved oral behandling af rotter med linezolid i 6 måneder observeredes irreversibel, let til mild axonal degenerering af ischiasnerven ved 80 mg/kg/dag. Minimal degeneration af ischiasnerven sås også hos 1 hanrotte ved samme doseringsniveau i en 3-måneders interim nekropsi. Der udførtes sensitiv morfologisk undersøgelse af perfusionsfikseret væv for at undersøge evidens af optisk nervedegenerering. Minimal til moderat optisk nervedegenerering sås hos 2 af 3 hanrotter efter 6 måneders dosering, men direkte sammenhæng med linezolid var tvivlsom på grund af fundenes akutte natur og asymmetriske udbredelse. Den fundne optiske nervedegenerering var mikroskopisk sammenlignelig med den spontane unilaterale optiske nervedegenerering, som ses hos gamle rotter, og som kan være en forværring af almindeligt forekommende tilstande.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet ud over dem, som er nævnt i andre afsnit af dette produktresumé. I lyset af den korte doseringsvarighed og manglende genotoksicitet er der ikke udført undersøgelser af karcinogenicitet/onkogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Povidon

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ikke særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aclar-aluminium-blistre i æsker indeholdende 10, 20 eller 30 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell,

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

54065

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. september 2023