

PRODUKTRESUMÉ

for

Zyvoxid, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
20903

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Zyvoxid

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 tablet indeholder 600 mg linezolid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter.
Hvide, ovale tabletter præget med ”ZYV” på den ene side og ”600” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Nosokomial pneumoni.
Pneumoni erhvervet uden for sygehus.

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

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

Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (se pkt. 4.4).

Zyvoxid er kun indiceret til behandling af komplicerede hud- og bløddelsinfektioner hos voksne, når mikrobiologiske test har vist, at infektionen skyldes følsomme Gram positive bakterier.

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

Linezolidbehandling bør kun initieres på hospital og under relevant specialistvejledning, som for eksempel en mikrobiolog.

Lokale retningslinier vedrørende korrekt brug af antibiotika bør tages i betragtning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Zyvoxid infusionsvæske, opløsning, filmovertrukne tabletter eller oral suspension 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 de, 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 effektivitet 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 bakteræmi.

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

Infektioner	Dosis	Behandlingsvarighed
Nosokomial pneumoni	600 mg oralt 2 gange daglig	10-14 sammenhængende dage
Pneumoni erhvervet uden for hospital		
Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner		

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn under 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. $CL_{CR} \leq 30$ ml/min)

Dosisjustering er ikke nødvendig. Linezolid bør anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens og kun, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko, pga. at den kliniske betydning af den højere vævseksponering (op til 10 gange) af de to primære linezolidmetabolitter hos patienter med svær nyreinsufficiens ikke kendes.

Da ca. 30% af linezolidosis 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 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 peritoneal dialyse (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 linezolid dosering bør administreres oralt 2 gange daglig.

Administrationsvej: Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller 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 indenfor 2 uger efter brug af sådanne lægemidler.

Medmindre der er faciliteter til rådighed til en 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, thyreotoksikose, bipolar depression, skizofrenilignende tilstande, akutte forvirringstilstande.
- Patienter der bruger ét af følgende lægemidler: Serotonin re-uptake hæmmere (se pkt. 4.4), tricykliske antidepressiva, serotonin 5-HT₁ agonister (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 bloddyskrasi 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 differentieltælling) 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 åben-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 rene Gram positive bakterier (odds ratio 0.96; 95 % konfidensinterval: 0.58-1.59), men signifikant højere dødelighed ($p=0.0162$) i linezolid-gruppen 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 indenfor 7 dage efter ophør med behandlingen. Flere patienter i linezolid-gruppen fik Gram negative infektioner under studiet og døde af infektioner med Gram negative bakterier 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 bakterier, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4). I disse tilfælde skal der samtidig indledes behandling mod Gram negative bakterier.

Antibiotika-associeret diarré og colitis

Der er set antibiotika-associeret diarré og antibiotika-associeret colitis, herunder pseudomembranøs colitis samt diarré associeret med *Clostridium 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 træffes passende terapeutiske forholdsregler. Lægemidler med hæmmende virkning på peristaltikken er kontraindiceret.

Laktatacidose

Der er set laktatacidose ved brug af Zyvoxid. Patienter der udvikler tegn eller 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 serotonin reuptake-hæmmere (SSRI). Derfor er samtidig brug af linezolid og serotonerge midler kontraindiceret (se pkt. 4.3), undtaget situationer, hvor denne kombination er tvingende nødvendig. I disse tilfælde skal patienten observeres nøje for tegn og symptomer på serotoninsyndrom f. eks. kognitiv dysfunktion, hyperpyrexie, hyperrefleksi og nedsat koordinationsevne. Hvis disse 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 Zyvoxid. 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 af synet, ændret farvesyn, sløret syn eller synsfeltsdefekt. I sådanne tilfælde anbefales øjeblikkelig vurdering af om henvisning til øjenlæge er nødvendig. Hvis patienterne får Zyvoxid i mere end de anbefalede 28 dage, bør synsfunktionen monitoreres regelmæssigt.

Hvis der opstår perifer eller optisk neuropati bør fortsat behandling med Zyvoxid 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 Zyvoxid. De fleste tilfælde sås hos patienter med fortilfælde af krampeanfald eller med risikofaktorer for krampeanfald. Patienter 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

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

Superinfektion

Linezolid's påvirkning af normalfloraen er ikke undersøgt.

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

Særlige patientgrupper

Linezolid bør 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).

Nedsat fertilitet

Linezolid reducerer fertiliteten reversibelt og inducerer abnorm sædmorfologi hos voksne hanrotter ved vævseksponeeringsniveauer, 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 effekt af linezolid indgivet i længere perioder end 28 dage er ikke undersøgt.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmer

Linezolid er en reversibel ikke-selektiv monoaminoxidasehæmmer (MAOI). Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og om linezolid's sikkerhed, når det gives til patienter samtidig med anden medicin, som kan medføre, 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 4.4).

Potentielle interaktioner, der kan medføre blodtryksstigning

Hos normotensive raske frivillige forsøgspersoner øgede linezolid den blodtryksstigning, der blev induceret af pseudoefedrin og phenylpropanolaminhydrochlorid. 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 samtidigt 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 hyperpyrexia) hos normale personer, der fik linezolid og dextromethorphan.

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

Der er set tilfælde af serotonin syndrom (se pkt. 4.3) ved samtidig behandling med linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva f.eks. selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI). Kombinationen er derfor kontraindiceret. 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 så som sojasauce).

Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450

Linezolid metaboliseres ikke målbart af cytokrom P450 (CYP) enzymesystemet, 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 ingen CYP450-inducerede lægemiddelinteraktioner med linezolid.

Rifampicin

Rifampicins virkning på linezolid's farmakokinetik er blevet undersøgt hos 16 raske, frivillige mænd der fik linezolid 600 mg 2 gange daglig i 2,5 dag sammen med eller uden rifampicin 600 mg 1 gang daglig i 8 dage. Rifampicin nedsatte linezolid C_{max} og AUC med gennemsnitlig 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 gennemsnitlig maksimal INR ved samtidig administration med en 5% reduktion i AUC INR. Der er utilstrækkelige data tilgængelige angående patienter, der har fået warfarin og linezolid, til at vurdere den eventuelle kliniske betydning af disse observationer.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af linezolid til gravide kvinder er begrænset. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 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 modermælk, og derfor bør amning afbrydes før og under behandlingen.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Patienten 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, som omfattede mere end 2.000 voksne patienter, der fik de anbefalede linezolid-doser i op til 28 dage. De mest almindelige var diarré (8,4 %), hovedpine (6,5 %), kvalme (6,3 %) og opkastning (4,0 %).

De mest almindelige 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 ”hyppighed ikke kendt”, da den faktiske hyppighed ikke kan estimeres fra forhåndenværende data.

Nedenstående bivirkningerne er set under behandling med linezolid med følgende hyppigheder:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data).

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	Candida- (oral candida, vaginal candida), svampeinfektion
Ikke almindelig	Vaginitis
Sjælden	Antibiotika-associeret colitis*, inklusive pseudomembranøs colitis
Blod og lymfesystem	
Almindelig	Anæmi*†
Ikke almindelig	Leukopeni*, neutropeni, trombocytopeni*, eosinofili
Sjælden	Pancytopeni*
Hyppighed ikke kendt	Myelosuppression*, sideroblastisk anæmi*
Immunsystemet	
Hyppighed ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	
Ikke almindelig	Hyponatriæmi
Hyppighed ikke kendt	Laktatacidose*
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Insomnia

Nervesystemet Almindelig	Hovedpine, smagsforstyrrelser (metalsmag), svimmelhed
Ikke almindelig Hyppighed ikke kendt	Kramper*, hypæstesi, paræstesi Serotonin syndrom**, perifer neuropati*
Øjne Ikke almindelig Sjælden Hyppighed ikke kendt	Sløret syn* Synsfeltsdefekt* Optisk neuropati*, optisk neuritis*, synstab*, ændret synsskarphed*, ændret farvesyn*
Øre og labyrint Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte Ikke almindelig	Arytmi (takykardi)
Vaskulære sygdomme Almindelig Ikke almindelig	Hypertension Transitorisk iskæmisk anfald, flebitis, tromboflebitis
Mave-tarmkanalen Almindelig Ikke almindelig Sjælden	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 Almindelig Ikke almindelig	Abnorme leverfunktionstests; forhøjet ASAT, ALAT og basisk phosphatase Forhøjet totalbilirubin
Hud og subkutane væv Almindelig Ikke almindelig Hyppighed ikke kendt	Pruritus, udslæt Urticaria, dermatitis, diaforese Bulløse hudlidelser, som beskrevet ved Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, alopeci
Nyrer og urinveje Almindelig Ikke almindelig	Forøget se-carbamid Nyresvigt, forhøjet kreatin, polyuri
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig	Vulvovaginale lidelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Ikke almindelig	Feber, lokal smerte Kuldegysninger, træthed, smerte på injektionsstedet, øget tørst

Undersøgelser	
<u>Kemi</u>	
Almindelig	Forhøjet LDH, kreatinkinase, lipase, amylase og ikke-fastende glukose. Nedsat totalprotein, albumin, natrium og calcium. Forhøjet eller nedsat kalium og bikarbonat.
Ikke almindelig	Forhøjet natrium og calcium. Nedsat ikke-fastende glukose. Forhøjet eller nedsat chlorid.
<u>Hæmatologi</u>	
Almindelig	Forhøjet antal neutrofile og eosinofile leukocytter. Nedsat hæmoglobin, hæmatokrit eller erytrocyttal.
Ikke almindelig	Forhøjet eller nedsat trombocytal eller leukocytal. Forhøjet retikulocytal. 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 abdominalsmerter, transitorisk iskæmisk attack (TIA) og hypertension.

†I kontrollerede kliniske studier, hvor linezolid blev givet i op til 28 dage, blev der rapporteret anæmi hos 2,0 % 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 ≤ 28 dage, sammenlignet med 12,3 % (53/430) af patienterne, som var i behandling med linezolid > 28 dage. Andelen af tilfælde, hvor der blev rapporteret medicin-relateret, 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 for 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der kendes ingen specifik antidot.

Der er ikke set tilfælde af overdosering. Følgende information kan imidlertid være nyttig:

Understøttende behandling anbefales sammen med opretholdelse af glomerulær filtration. Ca. 30 % af linezolidosis fjernes efter 3 timers hæmodialyse, men der er ingen data til rådighed vedrørende fjernelse af linezolid ved peritoneal dialyse eller hæmoperfusion. De 2 primære linezolidmetabolitter fjernes også til en vis grad ved hæmodialyse. Nedsat aktivitet og ataksi var tegn på toksicitet hos rotter efter linezolidoser på 3000 mg/kg/dag, mens der hos hunde behandlet med 2000 mg/kg/dag sås opkastninger og tremor.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antibiotika
ATC kode: J 01 XX 08

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 overfor 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.

Linezolid's in vitro postantibiotiske effekt (PAE) på *Staphylococcus aureus* var ca. 2 timer. In vivo PAE var i dyremodeller 3,6 og 3,9 timer for h.h.v. *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae*. Den farmakodynamiske nøgleparameter for effektivitet 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 Reference Komité (EUCAST) for stafylokokker og enterokokker er; følsomme ≤ 4 mg/l og resistente

>4 mg/l. For streptokokker (herunder *S. pneumoniae*), 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 afhængig af MIC-fordelingen på specifikke arter. De skal kun bruges for de arter, som ikke har fået tildelt et specifikt breakpoint og ikke bruges for de arter, hvor der ikke anbefales følsomhedstest.

Følsomhed

Forekomsten af 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 ekspert rådgivning i de tilfælde, hvor forekomsten af resistens gør anvendelse af linezolid ved visse typer af infektion tvivlsom.

Kategori
<u>Følsomme organismer</u> Gram-positive aerobe: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Coagulase negative staphylokokker <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Gruppe C streptokokker Gruppe G streptokokker Gram-positive anaerobe: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> arter
<u>Resistente organismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> arter <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 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

Kryds-resistens

Linezolid's virkningsmekanisme adskiller sig fra andre antibiotikaklasser. *In vitro* studier med kliniske isolater (inklusive methicillin-resistente staphylokokker, vancomycin-resistente enterokokker samt 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 overfor linezolid *in vitro* 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 overfor 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 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. time) i behandling af infektioner forårsaget af mistænkte eller bekræftet resistente Gram-positive patogener (inklusive nosokomial pneumoni, komplicerede hud- og bløddelsinfektioner, kateterrelateret bakteræmi, bakteræmi 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

Zyvoxid indeholder hovedsageligt (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 indenfor 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 plasma linezolid C_{max} og C_{min} (gennemsnit og [SD]) ved steady state blevet bestemt til hhv. 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 C_{max} og C_{min} bestemt til hhv. 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 l hos raske voksne og nærmer sig total volumen af kropsvæske. Plasmaproteinbinding er ca. 31% og er ikke koncentrationsafhængig.

Linezolidkoncentrationen er blevet bestemt i forskellige væsker fra et begrænset antal frivillige personer i undersøgelser efter gentagen dosering. Ratioen for linezolid i spyt og sved i forhold til plasma var hhv. 1,2:1,0 og 0,55:1,0. Ratioen for epitelvæske og alveolær cellevæske i lungerne var hhv. 4,5:1,0 og 0,15:1,0 målt ved steady-state C_{max} .

I et lille studie af forsøgspersoner med ventrikel-peritoneal shunt og ikke-inflammerede meninges var linezolidratioen i cerebrospinalvæsken i forhold til plasma ved C_{max} 0,7:1,0 efter gentagen linezolid dosering.

Biotransformation

Linezolid metaboliseres primært ved oxidation af morpholinringen, hvilket hovedsageligt medfører dannelse af 2 inaktive åben-ring carboxylsyrederivater: aminoethoxyeddikesyremetabolitten (PNU-142300) og hydroxyethylglycin metabolitten (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 h.h.v. PNU-142586 og PNU-142300. Linezolid's eliminationshalveringstid er ca. 5-7 timer.

Non-renal clearance står for ca. 65% af den totale linezolidclearance. Ved øget linezolid dosering 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.

Specielle patientgrupper

Nyreinsufficiens

Efter enkeltdoser på 600 mg ses en 7-8 gange forøgelse i vævseksponeering over for de to primære linezolidmetabolitter i plasma hos patienter med svær nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance <30 ml/min). Der var imidlertid ingen stigning i linezolid's AUC. Selvom der sker en vis fjernelse af de primære linezolidmetabolitter ved hæmodialyse, er metabolitplasmaniveauerne efter de enkelte 600 mg doser stadig væsentlig 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 høje som de, 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 sikkerhedsdata tilgængelig (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 (d.v.s. Child-Pugh klasse A eller B). Linezolids farmakokinetik hos patienter med svær leverinsufficiens (d.v.s. 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 er utilstrækkeligt med data mht. linezolids sikkerhed og effekt hos børn og unge (<18 år), og derfor anbefales linezolid 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 multiple 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 gamle medførte en vævseksponering svarende til, hvad der blev opnået ved 600 mg 2 gange daglig til voksne.

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

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

Hos pædiatriske patienter med ventrikuloperitoneale shunts, som fik administreret linezolid enten hver 12. time eller hver 8. time, sås variable linezolidkoncentrationer i cerebrospinalvæsken (CSF) efter enten enkelt eller flerdoser af linezolid. Konstante terapeutiske koncentrationer i CSF 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 ≥ 65 år.

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 Prækliniske sikkerhedsdata

Linezolid reducerede fertiliteten og reproduktiviteten hos hanrotter ved vævseksponeringsniveauer som 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 bitestiklerne 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 vævseksponeringsniveauer på h.h.v. 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 predisponering for sternale variationer hos den observerede musestamme. Hos rotter sås svag maternel toksicitet ved vævseksponeringer, der var lavere end de kliniske vævseksponeringer.

Der sås mild føtal toksicitet i form af reduceret fostervægt, reduceret ossification af sternum, reduceret ungeoverlevelse og let forsinkelse af modningsprocessen. Efter parring viste de samme unger tegn på en reversibel dosisrelateret stigning i præimplantationstab med tilsvarende fald i fertiliteten. Hos kaniner sås kun nedsat fostervægt ved maternal toksicitet (kliniske symptomer, reduceret vægttilvækst og fødeindtagelse) ved lave eksponeringsdoser 0,06 gange human eksponering baseret på AUC. Denne art er kendt for at være følsom 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 doser på 80 mg/kg/dag i 6 måneder observeredes irreversibel, let til mild axonal degenerering af ischiasnerven. Minimal degeneration af ischiasnerven sås også hos 1 hanrotte ved samme doseringsniveau i en 3-måneders interim nekrops. Der udførtes sensitiv morfologisk undersøgelse af perfusionsfikseret væv for at undersøge evidensen af optisk nervedegenerering. Let 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 aldersbetingede degenerering, som ses hos gamle rotter og som kan være en forværring af almindeligt forekommende tilstande.

Prækliniske data baseret på konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet viste ikke speciel risiko for mennesker ud over de, der er beskrevet i andre afsnit af dette produktresumé. Carcinogenicitet/onkogenicitetsstudier er ikke udført pga. den korte doseringsvarighed og mangel på genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Majsstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Natriumstivelsesglycolat type A

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk:

Opadry, hvid, YS-1-18202-A(e) indeholdende:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Carnaubavoks (E903)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hvid, HDPE dåse med et polypropylen skruelåg med enten 10*, 14*, 20*, 24, 30, 50 eller 60 tabletter.

Hvid, HDPE dåse med et polypropylen skruelåg med 100 tabletter (kun til hospitals brug).

Bemærk:

*De ovenstående dåser kan også leveres i hospitalspakninger af: 5 eller 10.

Blisterpakninger af polyvinylchlorid (PVC)/folie med 10 tabletter.

Pakningsstørrelser: 10*, 20*, 30, 50 eller 60 tabletter.

Blisterpakninger af polyvinylchlorid (PVC)/folie med 10 tabletter.

Pakningsstørrelse: 100 tabletter (kun til hospitals brug).

Bemærk:

* De ovenstående kartoner kan også leveres i hospitalspakninger af 5 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

7. **INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
8. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
32326
9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
21. august 2001
10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
26. juli 2018