

1. LEGEMIDLETS NAVN

Linezolid Accord 600 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 600 mg linezolid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 0,82 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Hvite til off-white, ovale, omtrent 18,5 mm lange og 9,5 mm brede, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, merket med "EQ1" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nosokomial pneumoni

Pneumoni ervervet utenfor sykehus

Linezolid er indisert hos voksne for behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus og nosokomial pneumoni når den er påvist eller mistenkt å være forårsaket av følsomme grampositive bakterier. Når man bestemmer om linezolid er en egnet behandling, skal resultatene fra mikrobiologiske tester eller informasjon om resistens overfor antibakterielle midler blant grampositive bakterier tas i betraktning. (se pkt. 5.1 for de relevante organismene).

Linezolid er ikke aktivt mot infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener. Spesifikk behandling mot gramnegative organismer må startes opp samtidig, hvis gramnegative patogener påvises eller mistenkes.

Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (se pkt. 4.4)

Linezolid er indisert hos voksne for behandling av kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner **kun** når mikrobiologiske tester har påvist at infeksjonen er forårsaket av følsomme grampositive bakterier.

Linezolid er ikke aktivt mot infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener. Linezolid skal kun brukes hos pasienter med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner og samtidig kjent eller mistenkt infeksjon med gramnegative organismer, hvis det ikke finnes tilgjengelige behandlingsalternativer (se pkt. 4.4). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer startes opp samtidig.

Linezolid skal kun innledes ved sykehus og etter konsultasjon med en relevant spesialist, for eksempel en mikrobiolog eller spesialist i infeksjonssykdommer.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med linezolid kan innledes med infusjonsvæske, oppløsning, filmdrasjerte tabletter eller mikstur, suspensjon. Pasienter som starter behandling med den parenterale formuleringen kan bytte til behandling med oral formulering når det er klinisk indisert. I slike tilfeller er ingen dosejustering påkrevd, siden linezolid har en oral biotilgjengelighet på ca. 100 %.

Anbefalt dosering og behandlingsvarighet for voksne:

Varigheten av behandlingen avhenger av patogenet, infeksjonssted og alvorlighetsgrad, og den kliniske responsen til pasienten.

Følgende anbefalinger for behandlingsvarighet er i henhold til de som er brukt i kliniske studier. Kortere behandlingsregimer kan være egnet for enkelte infeksjonstyper, men har ikke blitt evaluert i kliniske studier.

Maksimal behandlingsvarighet er 28 dager. Sikkerhet og effekt av linezolid ved administrasjon utover 28 dager har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Det er ikke nødvendig med økning i anbefalt dosering eller behandlingsvarighet for infeksjoner med samtidig bakteriemi.

Doseringsanbefaling for infusjonsvæske, oppløsning og tabletter/granulat til mikstur, suspensjon er identiske, og er som følger:

Infeksjoner	Dosering	Behandlingsvarighet
Nosokomial pneumoni	600 mg to ganger daglig	10–14 sammenhengende dager
Pneumoni ervervet utenfor sykehus		
Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner	600 mg to ganger daglig	

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av linezolid hos barn og ungdom (<18 år) har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre:

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. $Cl_{cr} < 30$ ml/min.):

Ingen dosejustering er påkrevd. Da det er ukjent hvilken klinisk betydning høyere eksponering (opptil 10 ganger) for de to primære metabolittene til linezolid har hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon,

skal linezolid brukes med spesiell forsiktighet hos disse pasientene, og kun når den forventede nytten antas å være større enn den teoretiske risikoen.

Omtrent 30 % av en linezoliddose elimineres i løpet av 3 timers hemodialyse. Linezolid skal derfor gis etter dialyse hos pasienter som får slik behandling. De primære metabolittene til linezolid elimineres til en viss grad via hemodialyse, men konsentrasjonene av disse metabolittene er fremdeles betydelig høyere etter dialyse enn hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Linezolid skal derfor brukes med spesiell forsiktighet hos dialysepasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og kun når den forventede nytten antas å være større enn den teoretiske risikoen.

Per i dag finnes det ingen erfaring med administrasjon av linezolid til pasienter som får kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD) eller annen behandling mot nyresvikt (bortsett fra hemodialyse).

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er påkrevd. Det finnes imidlertid begrensede kliniske data, og det anbefales at linezolid kun brukes hos slike pasienter når den forventede nytten antas å være større enn den teoretiske risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte:

Den anbefalte linezolid dosen skal administreres oralt to ganger daglig.

Administrasjonsvei: Oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor linezolid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Linezolid bør ikke brukes hos pasienter som tar legemidler som hemmer monoaminoksidase A eller B (f.eks. fenelzin, isokarboksazid, selegilin, moklobemid) eller innen to uker etter at slike legemidler har blitt brukt.

Med mindre det finnes tilgjengelig utstyr for nøye observasjon og overvåkning av blodtrykk, bør linezolid ikke administreres til pasienter med følgende underliggende kliniske tilstander eller som samtidig bruker følgende legemidler:

- Pasienter med ukontrollert hypertensjon, feokromocytom, karsinoid, tyreotoksikose, biopolar depresjon, schizoaffektiv lidelse, akutte forvirringstilstander.

- Pasienter som tar noen av følgende legemidler: serotoninreopptakshemmere (se pkt. 4.4), trisykliske antidepressiva, serotonin 5-HT₁ reseptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske legemidler (inkludert adrenerge bronkodilatorer, pseudoefedrin og fenyylpropanolamin), vasopressorer (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerge legemidler (f.eks. dopamin, dobutamin), petidin eller buspiron.

Data fra dyr tyder på at linezolid og dets metabolitter kan skilles ut i morsmelk, og amming bør derfor avsluttes før og under administrering (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon (inkludert anemi, leukopeni, pancytopeni og trombocytopeni) er rapportert hos pasienter som får linezolid. I tilfeller der utfallet er kjent, når linezolid ble seponert, økte de relevante hematologiske parametrene til nivåene som ble målt før behandling. Risikoen for disse effektene ser ut til å ha sammenheng med behandlingsvarigheten. Eldre pasienter som behandles med linezolid kan ha høyere risiko for å oppleve bloddyskrasier enn yngre pasienter. Trombocytopeni kan oppstå oftere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, uavhengig av om de får dialyse eller ikke, og hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nøye overvåkning av blodverdiene er derfor anbefalt hos pasienter som har preeksisterende anemi, granulocytopeni eller trombocytopeni, hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som kan redusere hemoglobinnivået, redusere blodcelleverdier eller har en negativ effekt på blodplatetallet eller -funksjonen, samt pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, eller pasienter som får behandling med linezolid i mer enn 10–14 dager. Linezolid skal kun administreres til slike pasienter når nøye overvåkning av hemoglobinnivået, blodcelleverdier og blodplatetall er mulig.

Hvis signifikant myelosuppresjon oppstår under behandling med linezolid, skal behandlingen avsluttes med mindre det anses å være absolutt nødvendig å fortsette behandlingen. I slike tilfeller må intensiv overvåkning av blodcelleverdier og egnede behandlingsstrategier innføres.

I tillegg er det anbefalt at fullstendig blodcelletelling (inkludert hemoglobinnivå, blodplater, totalt antall leukocytter og differensialtelling av leukocytter) utføres ukentlig hos pasienter som får linezolid, uavhengig av blodcelleverdier ved baseline.

I "compassionate use"-studier ble en høyere forekomst av alvorlig anemi rapportert hos pasienter som fikk linezolid utover den anbefalte maksimale behandlingsvarigheten på 28 dager. Disse pasientene krevde oftere blodtransfusjon. Tilfeller av anemi som krever blodtransfusjon har også blitt rapportert etter markedsføring, og forekommer hyppigere hos pasienter som har fått linezolidbehandling i mer enn 28 dager.

Tilfeller av sideroblastanemi har blitt rapportert etter markedsføring. I tilfeller der tidspunktet for symptomstart var kjent, hadde de fleste pasienter fått linezolidbehandling i mer enn 28 dager. De fleste pasienter ble helt eller delvis restituert etter seponering av linezolid, med eller uten behandling for anemien.

Økt mortalitet i en klinisk studie hos pasienter med kateterrelaterte grampositive infeksjoner i blodomløpet

I en åpen studie med alvorlig syke pasienter med intravaskulære kateterrelaterte infeksjoner ble det sett økt mortalitet hos pasienter behandlet med linezolid sammenlignet med vankomycin/dikloksacillin/oksacillin [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Den primære faktoren som påvirket mortalitetsraten var grampositiv infeksjonsstatus ved baseline. Mortalitetsraten var tilsvarende hos pasienter med infeksjoner forårsaket utelukkende av grampositive organismer (oddsratio 0,96; 95 % konfidensintervall: 0,58–1,59), men var signifikant høyere ($p=0,0162$) i linezolidgruppen hos pasienter med andre patogener eller ingen påviste patogener ved baseline (oddsratio 2,48; 95 % konfidensintervall: 1,38–4,46). Det var størst forskjell under behandling og innen 7 dager etter seponering av studielegemidlet. Flere pasienter i linezolidgruppen fikk påvist gramnegative patogener under studien, og døde av infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener og polymikrobielle infeksjoner. Linezolid skal derfor kun brukes hos pasienter med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner og samtidig kjent eller

mistenkt infeksjon med gramnegative organismer, hvis det ikke finnes tilgjengelige behandlingsalternativer (se pkt. 4.1). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer startes opp samtidig.

Antibiotikaassosiert diaré og kolitt

Antibiotikaassosiert diaré og antibiotikaassosiert kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt og *Clostridium difficile*-assosiert diaré, har blitt rapportert i forbindelse med bruken av nesten alle typer antibiotika, inkludert linezolid, og alvorlighetsgraden kan variere fra mild diaré til fatal kolitt. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré under eller etter behandling med linezolid. Hvis antibiotikaassosiert diaré eller antibiotikaassosiert kolitt mistenkes eller påvises, skal pågående behandling med antibakterielle legemidler, inkludert linezolid, seponeres og egnede behandlingstiltak igangsettes umiddelbart. Legemidler som hemmer peristaltikk er kontraindisert i slike situasjoner.

Melkesyreacidose

Melkesyreacidose er rapportert ved bruk av linezolid. Pasienter som utvikler tegn og symptomer på metabolsk acidose, inkludert tilbakevendende kvalme eller brekninger, abdominalsmerter, lavt bikarbonatnivå eller hyperventilering mens de får linezolid, må få øyeblikkelig medisinsk hjelp. Hvis melkesyreacidose oppstår, skal nytten av fortsatt bruk av linezolid veies opp mot den mulige risikoen.

Mitokondriell dysfunksjon

Linezolid hemmer proteinsyntesen til mitokondrier. Bivirkninger, for eksempel melkesyreacidose, anemi og nevropati (optisk og perifer) kan oppstå som et resultat av denne hemmingen. Disse bivirkningene er vanligere når legemidlet brukes i mer enn 28 dager.

Serotonergt syndrom

Spontane rapporter om serotonergt syndrom forbundet med samtidig administrering av linezolid og serotonerge legemidler, inkludert antidepressiva som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og opioider er rapportert (se pkt. 4.5). Samtidig administrasjon av linezolid og serotonerge legemidler er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), unntatt i tilfeller der samtidig administrasjon av linezolid og serotonerge legemidler er absolutt nødvendig. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på serotonergt syndrom, som kognitiv dysfunksjon, hyperpyreksi, hyperrefleksi og ukoordinerte bevegelser. Hvis tegn eller symptomer oppstår, skal legen vurdere å seponere enten ett eller begge legemidlene. Hvis samtidig administrert serotonergt legemiddel seponeres, kan seponeringssymptomer oppstå.

Hyponatremi og SIADH-syndrom

Hyponatremi og/eller SIADH-syndrom (en tilstand med uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon) er observert hos noen pasienter behandlet med linezolid. Det anbefales at natriumnivåene i serum kontrolleres regelmessig hos pasienter med risiko for hyponatremi, slik som eldre pasienter eller pasienter som tar legemidler som senker natriumnivået i blodet (f.eks. tiaziddiuretika slik som hydroklortiazid).

Perifer og optisk nevropati

Perifer nevropati, samt optisk nevropati og optisk nevritt som av og til kan medføre synstap, er rapportert hos pasienter behandlet med linezolid. Disse tilfellene er primært rapportert hos pasienter behandlet utover de maksimalt anbefalte 28 dager.

Alle pasienter skal oppfordres til å rapportere symptomer på nedsatt syn, slik som endret synsskarphet, endret fargesyn, tåkesyn eller synsfeltdefekter. I slike tilfeller anbefales umiddelbar evaluering, med henvisning til øyelege ved behov. Synet bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som tar linezolid utover de anbefalte 28 dager.

Hvis perifer eller optisk nevropati oppstår, skal videre behandling med linezolid veies opp mot den mulige risikoen.

Det kan være en økt risiko for nevropati når linezolid brukes hos pasienter som tar eller nylig har tatt antimykobakterielle legemidler for behandling av tuberkulose.

Kramper

Kramper er rapportert hos pasienter når de behandles med linezolid. I de fleste av disse tilfellene har det blitt rapportert en anamnese med krampeanfall eller risiko for krampeanfall. Pasienter skal rådes til å underrette legen hvis de har en anamnese med krampeanfall.

Monoaminoksidasehemmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO-hemmer). Linezolid har imidlertid ingen antidepressiv effekt ved doser brukt ved antibakteriell behandling. Det foreligger svært begrensede data fra studier på legemiddelinteraksjoner og på sikkerheten av linezolid ved administrering til pasienter med underliggende tilstander og/eller som samtidig bruker legemidler som kan øke risikoen for MAO-hemming. Bruk av linezolid er derfor ikke anbefalt under slike omstendigheter med mindre nøye observasjon og overvåking av pasienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.5).

Bruk sammen med mat med høyt tyramininnhold

Pasienter skal frarådes å spise store mengder mat med høyt tyramininnhold (se pkt. 4.5).

Superinfeksjon

Effektene av linezolidbehandling på normalflora har ikke blitt evaluert i kliniske studier.

Bruk av antibiotika kan av og til føre til overvekst av ikke-følsomme organismer. For eksempel opplevde ca. 3 % av pasientene som fikk de anbefalte linezoliddosene legemiddelrelatert candidiasis under kliniske studier. Hvis superinfeksjon oppstår under behandling, skal egnede tiltak iverksettes.

Spesielle populasjoner

Linezolid skal brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og kun når den forventede nytten antas å være større enn den teoretiske risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det anbefales at linezolid kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon når den forventede nytten er større enn den teoretiske risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt fertilitet

Linezolid ga reversibel nedsatt fruktbarhet og induserte unormal morfologi i spermene hos hannrotter ved eksponering for nivåer lik de som kan forventes hos mennesker. Mulige effekter av linezolid på menns reproduksjonssystem er ikke kjent (se pkt. 5.3).

Kliniske studier

Sikkerhet og effekt av linezolid ved administrasjon utover 28 dager har ikke blitt fastslått.

Kontrollerte kliniske studier inkluderte ikke pasienter med diabetiske fotlesjoner, liggesår (decubitus) eller iskemiske lesjoner, alvorlige brannskader eller koldbrann (gangren). Erfaring med bruk av linezolid i behandling av disse tilstandene er derfor begrenset.

Allergiske reaksjoner med soyalecitin

Linezolid tabletter inneholder soyalecitin. Soyalecitin kan forårsake allergiske reaksjoner hos pasienter som er allergiske overfor soya.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO-hemmer). Det foreligger svært begrensede data fra studier på legemiddelinteraksjoner og på sikkerheten av linezolid ved administrasjon til pasienter som samtidig bruker legemidler som kan øke risikoen for MAO-hemming. Bruk av linezolid er derfor ikke anbefalt under slike omstendigheter med mindre nøye observasjon og overvåking av pasienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Mulige interaksjoner som fører til økt blodtrykk

Hos friske frivillige med normalt blodtrykk forsterket linezolid økninger i blodtrykket forårsaket av pseudoefedrin og fenylpropanolaminhydroklorid. Samtidig administrasjon av linezolid med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin resulterte i en gjennomsnittlig økning av systolisk blodtrykk i størrelsesorden 30–40 mmHg, sammenlignet med en økning på 11–15 mmHg med linezolid gitt alene, 14–18 mmHg med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin gitt alene og 8–11 mmHg med placebo. Tilsvarende studier hos hypertensive pasienter er ikke utført. Det anbefales at dosen av legemidler med en vasopressiv virkning, inkludert dopaminerge legemidler, titreres nøye for å oppnå den ønskede responsen ved samtidig administrasjon med linezolid.

Mulige serotonerge interaksjoner

Mulige legemiddelinteraksjoner med deksametofan ble studert hos friske frivillige. Forsøkspersoner ble gitt deksametofan (to 20 mg doser gitt med 4 timers mellomrom) med eller uten linezolid. Det ble ikke observert symptomer på serotonergt syndrom (forvirring, delirium, rastløshet, tremor, rødme, svetting og hyperpyreksi) hos friske personer som fikk linezolid og deksametofan.

Erfaring etter markedsføring: Det har blitt rapportert ett tilfelle der en pasient fikk serotonergt syndrom-lignende symptomer ved bruk av linezolid og deksametorfan, som gikk tilbake ved seponering av begge legemidlene.

Ved klinisk bruk av linezolid samtidig med serotonerge legemidler, inkludert antidepressiva som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og opioider, har tilfeller av serotonergt syndrom blitt rapportert. Samtidig administrering er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Håndtering av pasienter som har behov for behandling med både linezolid og serotonerge legemidler er beskrevet i pkt. 4.4.

Bruk sammen med mat med høyt tyramininnhold

Ingen signifikant økning av blodtrykket ble observert hos forsøkspersoner som fikk både linezolid og mindre enn 100 mg tyramin. Dette tyder på at det kun er nødvendig å unngå overdrevet inntak av mat og drikke med høyt tyramininnhold (f.eks. modne oster, gjærekstrakter, udestillert alkoholholdig drikke og fermenterte soyabønneprodukter, slik som soyasaus).

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450

Linezolid metaboliseres ikke av cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet i detekterbar grad, og hemmer ikke noen av de andre klinisk signifikante humane CYP-isoformene (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid inducerer heller ikke P450-isoenzymer hos rotter. Det forventes derfor ikke noen CYP450-induserte legemiddelinteraksjoner med linezolid.

Rifampicin

Effekten av rifampicin på farmakokinetikken til linezolid ble studert hos 16 friske frivillige voksne menn, som fikk 600 mg linezolid to ganger daglig i 2,5 dager med og uten 600 mg rifampicin én gang daglig i åtte dager. Rifampicin reduserte C_{max} og AUC til linezolid med et gjennomsnitt på henholdsvis 21 % [90 % KI, 15, 27] og 32 % [90 % KI, 27, 37]. Mekanismen til interaksjonen og eventuell kliniske signifikans er ukjent.

Warfarin

Ved tillegg av warfarin til linezolidbehandling ved steady-state, oppstod det en 10 % reduksjon i gjennomsnittlig maksimal INR og en 5 % reduksjon i AUC INR. Data fra pasienter som har fått warfarin og linezolid er utilstrekkelige til å evaluere en eventuell klinisk signifikans av disse funnene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data fra bruk av linezolid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det er en mulig risiko for mennesker.

Linezolid skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig, dvs. kun når den mulige nytten er større enn den teoretiske risikoen.

Amming

Dyrestudier tyder på at linezolid og dets metabolitter kan skilles ut i morsmelk, og amming bør derfor avsluttes før og under administrering.

Fertilitet

Linezolid forårsaket redusert fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter skal advares mot risikoen for svimmelhet eller symptomer på nedsatt syn (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) mens de får linezolid, og skal frarådes å kjøre eller bruke maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger med en årsakssammenheng med legemidlet og frekvensen av disse er angitt i tabellen nedenfor. Disse er basert på data fra kliniske studier som inkluderte over 6000 voksne pasienter, som fikk anbefalte linezoliddoser i opptil 28 dager.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (8,9 %), hodepine (4,2 %), kvalme (6,9 %) og brekninger (4,3 %).

De hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var hodepine, diaré, kvalme og brekninger. Omtrent 3 % av pasientene seponerte behandlingen fordi de fikk legemiddelrelaterte bivirkninger.

Flere bivirkninger rapportert etter markedsføring er inkludert i tabellen med frekvenskategorien "ikke kjent", siden frekvensen ikke kan anslås ut ifra tilgjengelige data.

Følgende bivirkninger har blitt observert og rapportert under behandling med linezolid med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasse	Vanlige ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, soppinfeksjo ner	antibiotikaassosiert kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt*, vaginitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	trombocytopeni*, anemi*†	pancytopeni*, leukopeni*, nøytropeni, eosinofili	sideroblastanemi*		myelosuppresjon*
Forstyrrelser i immunsystemet			anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetin		hyponatremi	melkesyreacidose *		

Organklasse	Vanlige ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
gede sykdommer					
Psykiatriske lidelser	insomni				
Nevrologiske sykdommer	hodepine, smaksforstyrrelser (metallsmak) , svimmelhet	kramper*, perifer nevropati* hypoestesi, parestesi			serotonergt syndrom**,
Øyesykdommer		optisk nevropati*, tåkesyn*	synsfeltdefekter*		optisk nevritt*, synstap*, endret synsskarphet*, endret fargesyn*
Sykdommer i øre og labyrint		tinnitus			
Hjertesykdommer		arytmi (takykardi)			
Karsykdommer	hypertensjon	transitorisk iskemisk anfall, flebitt, tromboflebitt			
Gastrointestinale sykdommer	diaré, kvalme, brekninger, lokaliserte eller generaliserte abdominalsm erter, forstoppelse, dyspepsi	pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, munntørrehet, glossitt, løs avføring, stomatitt, misfarging eller lidelse i tungen	overfladisk misfarging av tenner		
Sykdommer i lever og galleveier	unormale leverfunksjo nstester; økt ASAT, ALAT eller alkalisk fosfatase	økt totalbilirubin			
Hud- og underhudssykdommer	pruritus, utslett	angioødem, urtikaria, dermatitt, bulløs dermatitt, svetting (diaforese)	toksisk epidermal nekrolyse [#] , Stevens-Johnsons- syndrom [#] , hypersensitivitetsv		alopesi

Organklasse	Vanlige ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
			askulitt		
Sykdommer i nyre og urinveier	økt blodureanitro gen (BUN)	nyresvikt, økt kreatinin, polyuri			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdomm er		vulvovaginal lidelse			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet	feber, lokaliserte smerter	frysninger, fatigue, smerter på injeksjonsstedet, økt tørste			
Undersøkelser	<u>Kjemi</u> Økt LDH, kreatininkina se, lipase, amylase eller ikke-fastende glukose. Redusert totalt protein, albumin, natrium eller kalsium. Økt eller redusert kalium eller bikarbonat. <u>Hematologi</u> Økt antall nøytrofile eller eosinofile. Redusert hemoglobin-, hematokrit eller antall røde blodceller Økt eller	<u>Kjemi</u> Økt natrium eller kalsium. Redusert ikke-fastende glukose. Økt eller redusert klorid. <u>Hematologi</u> Økt retikulocytverdi. Redusert antall nøytrofile.			

Organklasse	Vanlige ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
	reduert blodplatetall eller antall hvite blodceller .				

* Se pkt. 4.4.

** Se pkt. 4.3 og 4.5.

Bivirkningsfrekvens beregnet ved hjelp av "tretallsregelen" (the Rule of 3)

† Se nedenfor.

Følgende bivirkninger av linezolid ble vurdert som alvorlige i sjeldne tilfeller: lokaliserte abdominalsmerter, transitoriske iskemiske anfall og hypertensjon.

†I kontrollerte kliniske studier der linezolid ble administrert i opptil 28 dager, ble det rapportert anemi hos 2,0 % av pasientene. I et "compassionate use"-program hos pasienter med livstruende infeksjoner og underliggende komorbiditet, var prosentandelen av pasienter som utviklet anemi under behandling med linezolid i ≤ 28 dager 2,5 % (33/1326), sammenlignet med 12,3 % (53/430) ved behandling i > 28 dager. Andelen tilfeller som rapporterte om legemiddelrelatert alvorlig anemi som krevde blodtransfusjon var 9 % (3/33) hos pasienter behandlet i ≤ 28 dager og 15 % (8/53) hos de som ble behandlet i > 28 dager.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsdata fra kliniske studier basert på over 500 pediatriske pasienter (fra fødselen til 17 år) indikerer ikke at sikkerhetsprofilen til linezolid for pediatriske pasienter er forskjellig fra den for voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk antidot er kjent.

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert. Følgende informasjon kan imidlertid være nyttig:

Støttende behandling anbefales sammen med vedlikehold av glomerulær filtrasjon. Omtrent 30 % av en linezoliddose elimineres i løpet av 3 timers hemodialyse, men det finnes ingen tilgjengelige data for eliminering av linezolid via peritonealdialyse eller hemoperfusjon. De to hovedmetabolittene til linezolid elimineres også til en viss grad via hemodialyse.

Tegn på toksisitet hos rotter etter linezolid doser på 3000 mg/kg/døgn var redusert aktivitet og ataksi, mens hunder behandlet med 2000 mg/kg/døgn opplevde brekninger og tremor.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antibakterielle midler.

ATC-kode: J01X X08

Generelle egenskaper

Linezolid er et syntetisk, antibakterielt legemiddel som tilhører en ny klasse antimikrobielle midler, oksazolidinoner. Det har *in vitro*-aktivitet mot aerobe grampositive bakterier og anaerobe mikroorganismer. Linezolid hemmer selektivt bakteriell proteinsyntese via en unik virkningsmekanisme. Det bindes spesifikt til det bakterielle ribosomet (23S på 50S-subenheten) og hindrer dannelsen av et funksjonelt 70S-initieringskompleks, som er en essensiell komponent i translasjonsprosessen.

Den postantibiotiske effekten (PAE) *in vitro* av linezolid på *Staphylococcus aureus* var ca. 2 timer. Ved måling i dyremodeller var PAE *in vivo* 3,6 og 3,9 timer for henholdsvis *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae*. I dyrestudier var den viktigste farmakodynamiske parameteren for effekt den tiden plasmanivået av linezolid overskred MIC (minimum hemmende konsentrasjon) for den infiserende organismen.

Brytningspunkter

Brytningspunkter for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) etablert av "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) for stafylokokker og enterokokker er: følsom ≤ 4 mg/l og resistent > 4 mg/l. For streptokokker (inkludert *S. pneumoniae*) er brytningspunktene: følsom ≤ 2 mg/l og resistent > 4 mg/l.

MIC-brytningspunkter som ikke er artsrelaterte er: følsom ≤ 2 mg/l og resistent > 4 mg/l.

Brytningspunkter som ikke er artsrelaterte er hovedsakelig bestemt på grunnlag av PK/PD-data, og er uavhengige av MIC-distribusjonen til spesifikke arter. De skal kun brukes for organismer som ikke har et spesifikt brytningspunkt, og ikke for arter der følsomhetstesting ikke er anbefalt.

Følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte bakteriearter, og informasjon om lokal resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertrådgivning oppsøkes når lokal resistens er slik at nytteverdien av legemidlet, i det minste for enkelte typer infeksjoner, er tvilsom.

Kategori

Følsomme organismer

Grampositive aerobe bakterier:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Koagulasenegative stafylokokker

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Gruppe C-streptokokker

Gruppe G-streptokokker

Grampositive anaerobe bakterier:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus-arter

Resistente organismer

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria-arter

Enterobacteriaceae

Pseudomonas-arter

*Klinisk effekt er vist for følsomme isolater ved godkjente kliniske indikasjoner.

Selv om linezolid viser en viss *in vitro*-aktivitet mot *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae*, finnes det ikke tilstrekkelige data til å vise klinisk effekt.

Resistens

Kryssresistens:

Virkningsmekanismen til linezolid er forskjellig fra de andre antibiotikaklassene. *In vitro*-studier med kliniske isolater (inkludert meticillinresistente stafylokokker, vankomycinresistente enterokokker og penicillin- og erytromycinresistente streptokokker) indikerer at linezolid vanligvis er aktivt mot organismer som er resistente overfor én eller flere andre klasser av antimikrobielle midler.

Resistens overfor linezolid er forbundet med punktmutasjoner i 23S rRNA.

Som for andre antibiotika er det observert redusert følsomhet for linezolid når brukt hos pasienter med infeksjoner som er vanskelige å behandle og/eller ved langvarig behandling. Resistens overfor linezolid er rapportert for enterokokker, *Staphylococcus aureus* og koagulasenegative stafylokokker. Dette er vanligvis forbundet med langvarig behandling og tilstedeværelse av protesemateriale eller udrenerte abscesser. Når antibiotikaresistente organismer blir oppdaget på sykehuset er det viktig at infeksjonskontrollerende tiltak iverksettes.

Informasjon fra kliniske studier

Studier i pediatrik populasjon:

I en åpen studie ble effekten av linezolid (10 mg/kg hver 8. time) sammenlignet med vankomycin (10–15 mg/kg hver 6. til 24. time) ved behandling av infeksjoner forårsaket av mistenkt eller påvist resistente grampositive patogener (inkludert nosokomial pneumoni, kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner, kateterrelatert bakteremi, bakteremi med ukjent opphav, og andre infeksjoner) hos barn fra fødselen til 11 år. Antall som ble friske i den klinisk evaluerbare populasjonen var henholdsvis 89,3 % (134/150) og 84,5 % (60/71) for linezolid og vankomycin (95 % KI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linezolid inneholder primært (s)-linezolid, som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivativer.

Absorpsjon

Linezolid absorberes raskt og omfattende etter oral dosering. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen 2 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet for linezolid (oral og intravenøs dosering i en overkrysningsstudie) er fullstendig (ca. 100 %). Absorpsjon påvirkes ikke signifikant av mat, og absorpsjon fra mikstur, suspensjon er tilsvarende den som oppnås med filmdrasjerte tabletter.

$C_{\max}$ og $C_{\min}$ (gjennomsnitt og [SD]) i plasma for linezolid ved steady-state etter intravenøs dosering på 600 mg to ganger daglig ble fastslått til å være henholdsvis 15,1 [2,5] mg/l og 3,68 [2,68] mg/l.

I en annen studie etter oral dosering på 600 mg to ganger daglig til steady-state, ble $C_{\max}$ og $C_{\min}$ fastslått å være henholdsvis 21,2 [5,8] mg/l og 6,15 [2,94] mg/l. Steady-state oppnås innen den andre dagen med dosering.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady-state er i gjennomsnitt ca. 40–50 liter hos friske voksne og tilnærmet lik totalt væskevolum i kroppen. Proteinbindingen i plasma er ca. 31 %, og er ikke konsentrasjonsavhengig.

Linezolidkonsentrasjoner er bestemt i en rekke ulike kroppsvæsker fra et begrenset antall frivillige personer etter gjentatt dosering. Mengden linezolid i spytt og svette i forhold til plasma var henholdsvis 1,2:1,0 og 0,55:1,0. Forholdet mellom epitelvæske og alveolærceller i lungene var henholdsvis 4,5:1,0 og 0,15:1,0 målt ved steady-state $C_{\max}$. I en liten studie av forsøkspersoner med ventrikuloperitoneal shunt og hovedsakelig ikke-betente meninger, var forholdet mellom linezolid i cerebrospinalvæske og plasma ved $C_{\max}$ 0,7:1,0 etter gjentatt dosering av linezolid.

Biotransformasjon

Linezolid metaboliseres primært via oksidasjon av morfolinringen, som hovedsakelig fører til dannelse av to inaktive karboksylsyrederivater med åpne ringer; aminoetoksyeddiksyremetabolitt (PNU-142300) og hydroksyetylglisinmetabolitt (PNU-142586). Hydroksyetylglisinmetabolitt (PNU-142586) er den primære humane metabolitten, og det antas at denne dannes ved en ikke-enzymatisk prosess. Aminoetoksyeddiksyremetabolitten (PNU-142300) forekommer i mindre mengder. Andre mindre viktige inaktive metabolitter har blitt beskrevet.

Eliminasjon

Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, utskilles linezolid primært under steady-state-forhold i urinen som PNU-142586 (40 %), modersubstans (30 %) og PNU-

142300 (10 %). Nesten ikke noe modersubstans gjenfinnes i feces, mens ca. 6 % og 3 % av hver dose gjenfinnes som henholdsvis PNU-142586 og PNU-142300. Eliminasjonshalveringstiden til linezolid er gjennomsnittlig 5–7 timer.

Ikke-renal clearance utgjør ca. 65 % av total clearance av linezolid. En liten grad av ikke-linearitet i clearance observeres med økende doser av lineolid. Dette ser ut til å skyldes lavere renal og ikke-renal clearance ved høyere linezolidkonsentrasjoner. Forskjellen i clearance er imidlertid liten, og gjenspeiles ikke i den tilsynelatende eliminasjonshalveringstiden.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Etter enkeltdoser på 600 mg var det en 7–8 ganger økning i eksponeringen for de to primære metabolittene av linezolid i plasma hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min). Det var imidlertid ingen økning i AUC for modersubstansen. Selv om hovedmetabolittene av linezolid til en viss grad fjernes via hemodialyse, var plasmanivået av metabolitter etter enkeltdoser på 600 mg fremdeles betydelig høyere etter dialyse enn hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos 24 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, hvorav 21 som fikk regelmessig hemodialyse, var maksimal plasmakonsentrasjon av de hovedmetabolittene etter flere dagers dosering ca. 10 ganger høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Maksimale plasmanivåer av linezolid ble ikke påvirket.

Den kliniske betydningen av disse funnene har ikke blitt fastslått, da kun begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelige (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: Begrensede data indikerer at farmakokinetikken til linezolid, PNU-142300 og PNU-142586 ikke er endret hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh-klasse A eller B). Farmakokinetikken til linezolid hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh-klasse C) har ikke blitt undersøkt. Siden linezolid metaboliseres via en ikke-enzymatisk prosess, forventes det imidlertid ikke at nedsatt leverfunksjon vil endre metabolismen betydelig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon (< 18 år): Det er utilstrekkelige data på sikkerhet og effekt av linezolid hos barn og ungdom (< 18 år). Bruk av linezolid er derfor ikke anbefalt hos denne aldersgruppen (se pkt. 4.2). Ytterligere studier er nødvendig for å fastslå en sikker og effektiv doseringsanbefaling. Farmakokinetiske studier med enkeltdoser og gjentatte doser hos barn (1 uke til 12 år) indikerte at clearance av linezolid (basert på kg kroppsvekt) var større hos pediatriske pasienter enn hos voksne, men avtok med økende alder.

Hos barn på 1 uke til 12 år ga daglig administrasjon av 10 mg/kg hver 8. time en eksponering tilnærmet den som oppnås med 600 mg to ganger daglig hos voksne.

Hos nyfødte opptil 1 uke øker systemisk clearance av linezolid (basert på kg kroppsvekt) hurtig den første leveuken. Nyfødte som får 10 mg/kg hver 8. time daglig har derfor den største systemiske eksponeringen den første dagen etter fødselen. Høy akkumulering forventes imidlertid ikke med dette doseringsregimet i løpet av den første leveuken, siden clearance øker hurtig i denne perioden.

Hos ungdom (12 til 17 år) var farmakokinetikken til linezolid lignende den hos voksne etter en dose på 600 mg. Ungdom som daglig får 600 mg hver 12. time vil derfor ha en tilsvarende eksponering som den observert hos voksne ved samme dosering.

Hos pediatrike pasienter med ventrikuloperitoneal shunt som ble administrert linezolid 10 mg/kg enten hver 12. eller hver 8. time, ble det sett variable linezolidkonsentrasjoner i cerebrospinalvæsken (CSF) etter enten enkeltdoser eller gjentatte doser med linezolid. Terapeutiske konsentrasjoner ble ikke oppnådd eller vedlikeholdt i CSF på en konsistent måte. Bruken av linezolid for empirisk behandling av pediatrike pasienter med infeksjoner i sentralnervesystemet er derfor ikke anbefalt.

Eldre: Farmakokinetikken til linezolid endres ikke signifikant hos pasienter fra 65 år og eldre.

Kvinnelige pasienter: Kvinner har et noe lavere distribusjonsvolum enn menn, og gjennomsnittlig clearance reduseres med ca. 20 % når kroppsvekt tas i betraktning. Plasmakonsentrasjoner er høyere hos kvinner og dette kan delvis skyldes forskjeller i kroppsvekt. Siden den gjennomsnittlige halveringstiden til linezolid ikke er signifikant forskjellig hos menn og kvinner, forventes imidlertid ikke plasmakonsentrasjonen å øke betydelig hos kvinner utover det som er kjent for å tolereres godt. Dosejusteringer er derfor ikke påkrevd.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Linezolid reduserte fertiliteten og reproduksjonsevnen hos hannrotter ved eksponeringsnivåer omtrent tilsvarende som hos mennesker. Hos kjønnsmodne dyr var disse effektene reversible. Disse effektene var imidlertid ikke reversible hos unge dyr behandlet med linezolid i nesten hele kjønnsmodningsperioden. Det ble observert unormal spermimorfologi i testiklene hos voksne hannrotter, samt epitelcellehypertrofi og hyperplasi i epididymis. Linezolid så ut til å påvirke modningen av spermier hos rotter. Supplering med testosteron hadde ingen effekt på linezolidmedierte effekter på fertilitet. Epididymal hypertrofi ble ikke observert hos hunder behandlet i én måned, selv om det oppsto tydelige endringer i vekten til prostata, testikler og epididymis.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos mus og rotter viste ingen tegn på en teratogen effekt ved eksponeringsnivåer på henholdsvis 4 ganger eller tilsvarende som hos mennesker. De samme linezolidkonsentrasjoner forårsaket maternal toksisitet hos mus og var forbundet med økt embryomortalitet, inkludert tap av hele kullet, redusert føtal kroppsvekt og forverring av normal genetisk predisposisjon for sternale variasjoner i musestammen. Hos rotter ble lett maternal toksisitet observert ved eksponeringer lavere enn klinisk eksponering. Det ble sett lett føtal toksisitet, manifestert som redusert føtal kroppsvekt, redusert ossifikasjon av sternbrae (brystbeinet), redusert overlevelse av avkom og små forsinkelser i utviklingen. Etter parring viste samme avkom tegn på en reversibel doserelatert økning av preimplantasjonstap med tilsvarende redusert fertilitet. Hos kaniner oppsto redusert føtal kroppsvekt kun ved maternal toksisitet (kliniske tegn, redusert økning i kroppsvekt og matinntak) ved lave eksponeringsnivåer på 0,06 ganger forventet eksponering hos mennesker basert på AUC. Artene er kjent for å være følsomme overfor antibiotika.

Linezolid og dets metabolitter utskilles i melk hos diegivende rotter, og observerte konsentrasjoner var høyere enn i maternalt plasma.

Linezolid produserte reversibel myelosuppresjon hos rotter og hunder.

Hos rotter som fikk linezolid oralt i 6 måneder ble det observert ikke-reversibel, minimal til lett aksonal degenerasjon av isjiasnerven ved dosering på 80 mg/kg/døgn. Det ble også observert minimal degenerasjon av isjiasnerven ved en foreløpig obduksjon hos én hannrotte etter 3 måneder med samme dosering. Sensitiv morfologisk evaluering av perfusjonsfiksert vev ble utført for å se etter tegn på degenerering av synsnerven. Minimal til moderat degenerering av synsnerven ble påvist hos 2 av 3 hannrotter etter 6 måneders dosering. En direkte årsakssammenheng med legemidlet var imidlertid usikker på grunn av funnets akutte natur og dets asymmetriske distribusjon. Den observerte

degenereringen av synsnerven var mikroskopisk sammenlignet med den spontane unilaterale degenereringen av synsnerven som er rapportert hos eldre rotter, og kan være en forverring av vanlige bakgrunnsendringer.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet, utover det som er beskrevet i andre avsnitt av denne preparatomtalen. Studier av karsinogenisitet/onkogenisitet er ikke utført på grunn av den korte behandlingsvarigheten og manglende gentoksiske funn i standardstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroksylpropylcellulose-L

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Talkum

Lecitin (soya)

Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter anbrudd: 90 dager for HDPE-pakningen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Linezolid Accord leveres som Alu-Alu-blisterpakninger i en eske eller HDPE-boks. HDPE-boksen er utstyrt med en hvit, ugjennomsiktig, barnesikker polypropylenkork (med induksjonsforseglet folie) og tørkemiddel.

Hver eske med Alu-Alu-blisterpakning inneholder 1, 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Hver HDPE-boks inneholder 10, 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10050

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. oktober 2015
Dato for siste fornyelse: 06. oktober 2020

10. OPPDATERINGSDATO

26.04.2023