

1. LEGEMIDLETS NAVN

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2 mg linezolid.
Hver infusjonspose eller flaske på 300 ml inneholder 600 mg linezolid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver 300 ml inneholder også 13,7 g glukose og 114 mg natrium.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Freeflex poser: Isoton, klar, fargeløs til gul oppløsning som er så godt som fri for partikler.
KabiPac flasker: Isoton, klar, fargeløs til gul eller svakt brunaktig oppløsning som er så godt som fri for partikler.

pH: 4,6-5,0
Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nosokomial pneumoni
Pneumoni ervervet utenfor sykehus

Linezolid Fresenius Kabi er indisert til voksne for behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus og nosokomial pneumoni når det er kjent eller det mistenkes at dette er forårsaket av grampositive bakterier. Med i vurderingen om hvorvidt Linezolid Fresenius Kabi er egnet behandling, bør resultater fra mikrobiologiske prøver eller informasjon om prevalens av resistens overfor antibakterielle midler blant grampositive bakterier tas i betraktning (se pkt. 5.1 for aktuelle organismer).

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 bløtdelsinfeksjoner (se pkt. 4.4).

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

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

Linezolidbehandling bør kun innledes ved sykehus og etter konsultasjon med en relevant spesialist, slik som 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. Pasienter som begynner behandlingen med den parenterale formuleringen kan overføres til behandling med oral formulering når dette er klinisk indisert. I slike tilfeller er det ikke nødvendig med dosejustering, da linezolid har en oral biotilgjengelighet på ca. 100 %.

Anbefalt dosering og behandlingsvarighet for voksne:

Behandlingsvarighet avhenger av patogenet, infeksjonssted og infeksjonens alvorlighetsgrad, samt den kliniske responsen til pasienten.

Følgende anbefalinger for behandlingsvarighet er i henhold til de som er brukt i kliniske studier. Kortere behandlingsregimer kan være passende for noen typer infeksjoner, men er ikke evaluert i kliniske studier.

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

Det er ikke nødvendig å øke anbefalt dosering eller behandlingsvarighet ved infeksjoner med samtidig bakteriemi.

Doseringsanbefalinger for infusjonsvæsken er:

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

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av linezolid hos barn og ungdom (< 18 år) er ikke tilstrekkelig kjent. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseanbefaling kan gis.

Eldre:

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/minutt):

Ingen dosejustering er nødvendig. Da det er ukjent hvilken klinisk betydning høyere eksponering (opptil 10 ganger) for de to hovedmetabolittene av 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 oppveie den teoretiske risikoen.

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

Linezolid skal derfor brukes med spesiell forsiktighet til dialysepasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og kun når den forventede nytten antas å oppveie den teoretiske risikoen.

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

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig. Det finnes imidlertid kun begrensede kliniske data, og bruk av linezolid hos slike pasienter anbefales kun når den forventede nytten antas å oppveie teoretisk risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Den anbefalte linezolid dosen bør administreres intravenøst to ganger daglig.

Administrasjonsvei: Intravenøs bruk.

Infusjonsvæsken bør administreres over en periode på 30-120 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Linezolid skal ikke gis til pasienter som bruker legemidler som hemmer monoaminoksidase A eller B (f.eks. fenelzin, isokarboksazid, selegilin, moklobemid) eller i løpet av de to første ukene etter at slike legemidler har blitt brukt.

Med mindre det er fasiliteter tilgjengelig slik at pasienten kan observeres nøye og blodtrykket overvåkes, skal linezolid ikke administreres til pasienter med følgende underliggende kliniske tilstander eller ved samtidig bruk av følgende legemidler:

- Pasienter med ukontrollert hypertensjon, feokromocytom, karsinoid, tyreotoksikose, bipolar depresjon, schizoaffektiv lidelse, akutte forvirringstilstander.
- Pasienter som bruker noen av følgende legemidler: serotoninreopptakshemmere (se pkt. 4.4), trisykliske antidepressiver, serotonin 5-HT₁-reseptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske midler (inkludert adrenerge bronkodilatorer, pseudoefedrin og fenylopropanolamin), karkontraherende midler (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerge midler (f.eks. dopamin, dobutamin), petidin eller buspiron.

Data fra dyrestudier tyder på at linezolid og dets metabolitter kan gå over i morsmelk, og amming skal derfor opphøre 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 behandles med linezolid. I tilfeller der utfallet er kjent: Ved avslutning av behandling med linezolid økte de påvirkede hematologiske parameterne til nivåene som ble målt før behandlingsstart. Risikoen for disse effektene ser ut til å ha sammenheng med behandlingsvarigheten. Eldre pasienter som behandles med linezolid kan ha høyere risiko for å få bloddyskrasier enn yngre pasienter.

Trombocytopeni kan forekomme hyppigere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, uavhengig av om de får dialyse eller ikke. Nøye overvåking av blodcelletall anbefales derfor hos pasienter som:

- allerede har anemi, granulocytopeni eller trombocytopeni
- samtidig får behandling med legemidler som kan senke hemoglobinnivået, redusere blodcelletall eller påvirke platetall eller -funksjon på en negativ måte
- har alvorlig nedsatt nyrefunksjon

- får behandling med linezolid i mer enn 10-14 dager.

Linezolid bør kun administreres til slike pasienter når det er mulig å nøye overvåke hemoglobinnivå, blodcelletall og platetall.

Dersom signifikant myelosuppresjon oppstår under behandling med linezolid, bør behandlingen avsluttes med mindre det anses som absolutt nødvendig å fortsette. I slike tilfeller må intensiv overvåking av blodcelletall igangsettes og egnet strategi for håndtering implementeres.

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

I «compassionate use»-studier ble det rapportert høyere forekomst av alvorlig anemi hos pasienter som fikk linezolid utover anbefalt behandlingsvarighet på maksimalt 28 dager. Disse pasientene trengte hyppigere blodoverføring. Tilfeller av anemi som krever blodoverføring er også rapportert etter markedsføring, og forekommer hyppigere hos pasienter som har fått linezolidbehandling i mer enn 28 dager.

Tilfeller av sideroblastisk anemi er rapportert etter markedsføring. I tilfeller der det er kjent når dette oppsto, hadde de fleste pasientene fått linezolidbehandling i mer enn 28 dager. Hos de fleste pasientene forsvant anemien helt eller delvis etter seponering av linezolid, med eller uten behandling for anemien.

Mortalitet i en klinisk studie med pasienter med kateterrelaterte grampositive infeksjoner i sirkulasjonen

I en åpen studie med alvorlig syke pasienter med intravaskulære kateterrelaterte infeksjoner ble det sett forhøyet mortalitet hos pasienter behandlet med linezolid sammenlignet med vankomycin/dikloksacillin/oksalicillin [78/363 (21,5 %) versus 58/363 (16,0 %)].

Den viktigste faktoren som påvirket mortalitetsraten var grampositiv infeksjonsstatus ved baseline. Mortalitetsraten var omtrent den samme hos pasienter med infeksjoner forårsaket av kun grampositive organismer (odds ratio 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 (odds ratio 2,48; 95 % konfidensintervall: 1,38-4,46). Det var størst forskjell under behandling og i løpet av de første 7 dagene etter seponering av studielegemidlet. Flere pasienter i linezolidgruppen fikk påvist gramnegative patogener i løpet av studien, og døde av infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener og polymikrobielle infeksjoner. Til pasienter som har kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner og samtidig kjent eller mistenkt infeksjon med gramnegative patogener, skal linezolid kun brukes dersom det ikke finnes andre tilgjengelige behandlingsalternativer (se pkt. 4.1). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer iverksettes samtidig.

Antibiotikaassosiert diaré og kolitt

Antibiotikaassosiert diaré og antibiotikaassosiert kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt og *Clostridioides difficile*-assosiert diaré er rapportert i forbindelse med bruk av nesten alle typer antibiotika inkludert linezolid, og alvorlighetsgraden kan variere fra lett diaré til fatal kolitt. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré under eller etter behandling med linezolid. Dersom antibiotikaassosiert diaré eller antibiotikaassosiert kolitt mistenkes eller påvises, skal pågående behandling med antibakterielle midler, inkludert linezolid, seponeres og passende medisinske tiltak igangsettes umiddelbart. Legemidler som hemmer peristaltikken er kontraindisert i en slik situasjon.

Laktacidose

Laktacidose er rapportert ved bruk av linezolid. Pasienter som får tegn og symptomer på metabolsk acidose, inkludert tilbakevendende kvalme eller oppkast, abdominalsmerter, lavt bikarbonatnivå eller hyperventilering mens de får behandling med linezolid, bør straks få medisinsk behandling. Dersom laktacidose oppstår, skal nytten av fortsatt bruk av linezolid veies opp mot potensiell risiko.

Mitokondriedysfunksjon

Linezolid hemmer proteinsyntesen til mitokondrier. Bivirkninger som laktacidose, anemi og nevropati (optisk og perifer) kan oppstå som et resultat av denne hemmingen. Disse hendelsene forekommer hyppigere når legemidlet brukes i mer enn 28 dager.

Serotonergt syndrom

Det er spontanrapporter om serotonergt syndrom forbundet med samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler, inkludert antidepressiver som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og opioider (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), med unntak av tilfeller der samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler er absolutt nødvendig. I slike tilfeller skal pasienten følges nøye for tegn og symptomer på serotonergt syndrom, som kognitiv dysfunksjon, hyperpyreksi, hyperrefleksi og ukoordinerte bevegelser. Dersom tegn eller symptomer oppstår skal legen vurdere å seponere enten ett eller begge legemidlene. Dersom samtidig administrert serotonergt legemiddel seponeres, kan seponeringssymptomer oppstå.

Hyponatremi og SIADH-syndrom

Hyponatremi og/eller en tilstand med økt utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH-syndrom) 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 gi synstap, er rapportert hos pasienter behandlet med linezolid. Disse tilfellene er hovedsakelig rapportert hos pasienter som har fått behandling i en periode utover de maksimalt anbefalte 28 dager.

Alle pasienter bør oppfordres til å rapportere symptomer på nedsatt syn, slik som endret synsskarphet, endret fargesyn, tåkesyn eller synsfeltskader. I slike tilfeller anbefales en umiddelbar evaluering og om nødvendig bør pasienten henvises til en øyelege. Synet bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som behandles med linezolid i en periode utover de anbefalte 28 dager.

Hvis perifer eller optisk nevropati oppstår, bør videre behandling med linezolid veies opp mot mulig risiko.

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

Kramper

Det er rapportert at kramper har oppstått hos pasienter som behandles med linezolid. I de fleste av disse tilfellene er det rapportert om tidligere krampeanfall eller risiko for krampeanfall. Pasienter bør rådes til å informere legen dersom de tidligere har hatt krampeanfall.

Monoaminoksidasehemmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO-hemmer). Linezolid har imidlertid ingen antidepressiv effekt ved doser brukt i antibakteriell behandling. Det er svært begrensede data fra legemiddelinteraksjonsstudier og på sikkerheten av linezolid ved administrering til pasienter med underliggende tilstander og/eller som samtidig bruker legemidler som kan gi risiko for MAO-hemming. Bruk av linezolid anbefales derfor ikke under slike forhold 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 bør rådes til å unngå å spise store mengder mat med høyt tyramininnhold (se pkt. 4.5).

Superinfeksjon

Effektene av linezolidbehandling på normalflora er ikke evaluert i kliniske studier.

Bruk av antibiotika kan av og til gi overvekst av ikke-følsomme organismer. For eksempel fikk ca. 3 % av pasientene som ble behandlet med anbefalte linezoliddoser legemiddelrelatert candidiasis i løpet av de kliniske studiene. Dersom superinfeksjon oppstår under behandling, må passende tiltak iverksettes.

Spesielle populasjoner

Linezolid bør brukes med spesiell forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og kun når den forventede nytten antas å oppveie 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 oppveier den teoretiske risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt fertilitet

Linezolid ga reversibel nedsatt fertilitet og induserte unormal spermiemorfologi hos hannrotter ved eksponeringsnivåer som er de samme som forventet hos mennesker. Mulige effekter av linezolid på det mannlige reproduksjonssystemet er ikke kjent (se pkt. 5.3).

Kliniske studier

Sikkerhet og effekt av linezolid administrert i perioder utover 28 dager har ikke blitt fastslått.

Kontrollerte kliniske studier inkluderte ikke pasienter med diabetiske fotsår, liggesår eller iskemiske lesjoner, alvorlige forbrenninger eller koldbrann. Erfaring med bruk av linezolid i behandling av disse tilstandene er derfor begrenset.

Hjelpestoffer

Glukose

Hver ml av oppløsningen inneholder 45,7 mg (dvs. 13,7 g/300 ml) glukose. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus (sukkersyke) eller andre tilstander forbundet med glukoseintoleranse.

Natrium

Hver ml oppløsning inneholder også 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrium. Dette tilsvarer 0,02% av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Natriuminnholdet bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Linezolid Fresenius Kabi kan klargjøres ytterligere for administrering med oppløsninger som inneholder natrium (se pkt. 4.2, 6.2 og 6.6), og dette skal tas i betraktning for den totale natriummengden fra alle kilder som vil bli administrert til pasientene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO-hemmer). Det er svært begrensede data fra legemiddelinteraksjonsstudier og på sikkerheten av linezolid ved administrering til pasienter som samtidig bruker legemidler som kan gi risiko for MAO-hemming. Bruk av linezolid anbefales derfor ikke under slike forhold med mindre nøye observasjon og overvåking av pasienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Potensielle interaksjoner som gir økt blodtrykk

Hos friske frivillige med normalt blodtrykk forsterket linezolid økt blodtrykk forårsaket av pseudoefedrin og fenylopropanolaminhydroklorid. Samtidig administrering av linezolid med enten pseudoefedrin eller fenylopropanolamin ga en gjennomsnittlig økning i 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 fenylopropanolamin gitt alene og 8-11 mmHg med

placebo. Det er ikke utført tilsvarende studier hos pasienter med høyt blodtrykk. Det anbefales at dosen av legemidler med karkontraherende effekt, inkludert dopaminerge legemidler, titreres nøye for å oppnå ønsket effekt når de gis sammen med linezolid.

Mulige serotonerge interaksjoner

Mulige legemiddelinteraksjoner med dekstretorfan ble undersøkt hos friske frivillige. Personer ble gitt dekstretorfan (to 20 mg doser gitt med 4 timers mellomrom) med eller uten linezolid. Det ble ikke observert symptomer på serotonergt syndrom (forvirring, delirium, rastløshet, skjelvinger, rødming, svetting, hyperpyreksi) hos friske personer som fikk linezolid og dekstretorfan.

Erfaring etter markedsføring: Det er rapportert ett tilfelle der en pasient fikk serotonergt syndromlignende symptomer etter inntak av linezolid og dekstretorfan. Symptomene gikk tilbake ved seponering av begge legemidlene.

Det er rapportert tilfeller av serotonergt syndrom under klinisk bruk av linezolid sammen med serotonerge midler, inkludert antidepressiver som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og opioider. Samtidig administrering er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Håndtering av pasienter som har behov for behandling med både linezolid og serotonerge midler er beskrevet i pkt. 4.4.

Bruk sammen med mat med høyt tyramininnhold

Det er ikke observert signifikant forhøyet blodtrykk hos personer 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 et høyt tyramininnhold (f.eks. modne oster, gjærekstrakter, udestillert alkoholholdig drikke og fermenterte soyabønneprodukter, slik som soyasaus).

Legemidler som metaboliseres via cytokrom P450

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

Rifampicin

Effekten av rifampicin på farmakokinetikken til linezolid er undersøkt 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 8 dager. Rifampicin reduserte C_{max} og AUC til linezolid med i gjennomsnitt henholdsvis 21 % [90 % KI, 15, 27] og 32 % [90 % KI, 27, 37]. Mekanismen for interaksjonen og eventuell klinisk betydning er ukjent.

Warfarin

Ved tillegg av warfarin til linezolidbehandling ved steady state, ble gjennomsnittlig maksimal INR redusert med 10 % og AUC INR ble redusert med 5 %. Det er utilstrekkelige data fra pasienter som har fått warfarin og linezolid samtidig, til å evaluere en eventuell klinisk betydning 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 potensiell risiko for mennesker.

Linezolid skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, dvs. kun når den mulige nytten oppveier den teoretiske risikoen.

Amming

Dyrestudier tyder på at linezolid og dets metabolitter kan gå over i morsmelk, og amming skal derfor opphøre 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 bør advares om risiko for svimmelhet eller symptomer på nedsatt syn (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) under behandling med linezolid, og bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom 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 omfattet mer enn 6000 voksne pasienter som fikk anbefalte linezoliddoser i opptil 28 dager. Hyppigst rapporterte bivirkninger var diaré (8,9 %), kvalme (6,9 %), oppkast (4,3 %) og hodepine (4,2 %).

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

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

Følgende bivirkninger er observert og rapportert ved 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-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, soppinfeksjoner	Vaginit, antibiotika-assosiert kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt*		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni*, anemi*†	Pancytopeni*, leukopeni*, nøytropeni, eosinofili	Sideroblastisk anemi*	Myelosuppresjon*
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Hyponatremi	Laktacidose*	
Psykiatriske lidelser	Insomni			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, smaksforstyrrelser (metallisk smak), svimmelhet	Kramper*, perifer nevropati*, hypoestesi, parestesi		Serotonergt syndrom**
Øyesykdommer		Optisk nevropati*, tåkesyn*	Endringer i synsfeltskader*	Optisk nevritt*, synstap*, endret synsskarpheit*,

				endret fargesyn*
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus		
Hjertesykdommer		Arytmi (takykardi)		
Karsykdommer	Hypertensjon	Transitorisk iskemisk anfall, flebitt, tromboflebitt		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, oppkast, lokaliserte eller generaliserte abdominalsmerter, forstoppelse, dyspepsi	Pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, munntørrehet, glossitt, løs avføring, stomatitt, misfarging av tungen eller funksjonsforstyrrelser i tungen	Overfladisk misfarging av tenner	
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonstester; økt ASAT, ALAT eller alkalisk fosfatase	Økt total bilirubin		
Hud- og underhuds-sykdommer	Pruritus, utslett	Angioødem urtikaria, bulløs dermatitt, dermatitt, diaforese	Toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnsons syndrom#, hypersensitivitetsvaskulitt	Alopesi
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt blodureanitrogen (BUN)	Nyresvikt, polyuri, økt kreatinin		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vulvovaginale forstyrrelser		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Feber, lokalisert smerte	Frysninger, fatigue, smerter på injeksjonsstedet, økt tørste		
Undersøkelser	<u>Kjemi</u> Økt LDH, kreatinkinase, lipase, amylase eller ikke-fastende glukose. Redusert totalprotein, albumin, natrium eller kalsium. Økt eller redusert kalium eller bikarbonat. <u>Hematologi</u>	<u>Kjemi</u> Økt natrium eller kalsium. Redusert ikke-fastende glukose. Økt eller redusert klorid. <u>Hematologi</u>		

	Økt antall nøytrofile eller eosinofile. Redusert hemoglobin, hematokrit eller antall røde blodceller. Økt eller redusert platetall eller antall hvite blodceller.	Økt retikulocytall. Redusert antall nøytrofile.		
--	--	--	--	--

* 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, transitorisk iskemisk anfall (TIA) og hypertensjon.

† Det ble rapportert anemi hos 2,0 % av pasientene i kontrollerte kliniske studier der linezolid ble gitt i opptil 28 dager. I et klinisk «compassionate use»-program hos pasienter med livstruende infeksjoner og underliggende komorbiditet var prosentandelen 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 rapporterte tilfeller legemiddelrelatert alvorlig anemi som krevde blodoverføring 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 mer enn 500 pediatriske pasienter (fra fødsel 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

Det finnes ikke noe kjent spesifikt antidot.

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

Støttende behandling anbefales sammen med vedlikehold av glomerulær filtrasjon.

Cirka 30 % av en linezoliddose fjernes i løpet av 3 timers hemodialyse, men det finnes ikke tilgjengelige data for eliminasjon av linezolid ved peritonealdialyse eller hemoperfusjon. De to hovedmetabolittene av linezolid elimineres også til en viss grad ved hemodialyse.

Tegn på toksisitet hos rotter etter linezolid doser på 3000 mg/kg/dag var redusert aktivitet og ataksi, mens hunder behandlet med 2000 mg/kg/dag fikk oppkast og skjelvinger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre antibakterielle midler.
ATC-kode: J01X X08

Generelle egenskaper

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

Postantibiotisk effekt (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 var høyere enn MIC (minste hemmende konsentrasjon) for den infiserende organismen.

Brytningspunkter

«Minimum Inhibitory Concentration» (MIC) brytningspunkter etablert av «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) er presentert under:

EUCAST kliniske MIC brytningspunkter for linezolid (2022-01-01, v 12.0)

	Følsom	Resistent
<i>Bacillus spp. except B. anthracis</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> group A, B, C and G*	≤ 2 mg/l	>-2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	>-2 mg/l
Brytningspunkter ikke relatert til bakteriestammer	≤ 2 mg/l	>-2 mg/l

* Ikke-følsomme isolater er sjeldne eller ennå ikke rapportert. Identifisering og resultat av antimikrobiell følsomhetstesting på slike isolater må fastsettes og isolatet sendes til et referanselaboratorium.

Følsomhet

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte bakteriearter, og informasjon om lokale resistensforhold er ønskelig, spesielt når alvorlige infeksjoner skal behandles. Ved behov bør ekspertråd innhentes når lokal prevalens av resistens er slik at nytteverdien av legemidlet, i det minste for noen infeksjonstyper, er tvilsom.

Kategori

Følsomme organismer

Aerobe grampositive bakterier:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Koagulasenegative stafylokokker

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Gruppe C-streptokokker

Gruppe G-streptokokker

Anaerobe grampositive 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*, er det ikke tilstrekkelige data til å vise klinisk effekt.

Resistens

Kryssresistens

Virkningsmekanismen til linezolid er forskjellig fra den for 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 mot én eller flere andre klasser antibiotika.

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

Som for andre antibiotika er det observert redusert følsomhet for linezolid når det brukes til pasienter med infeksjoner som er vanskelige å behandle og/eller ved langvarig behandling. Resistens mot linezolid er rapportert for enterokokker, *Staphylococcus aureus* og koagulasenegative stafylokokker. Dette er vanligvis forbundet med langvarig behandling og bruk av protesemateriale eller udrørte abscesser. Når antibiotikaresistente organismer oppdages på sykehuset er det viktig å sette i gang infeksjonskontrollerende tiltak.

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.-24. time) ved behandling av infeksjoner forårsaket av mistenkt eller bekreftet resistente grampositive patogener (inkludert nosokomial pneumoni, kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner, kateterrelatert bakteriemi, bakteriemi av ukjent opphav og andre infeksjoner) hos barn i alderen fra nyfødt til 11 år. Antall som ble friske i den klinisk evaluerbare populasjonen var 89,3 % (134/150) og 84,5 % (60/71) for henholdsvis linezolid og vankomycin (95 % KI: - 4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linezolid Fresenius Kabi inneholder hovedsakelig (s)-linezolid som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivater.

Absorpsjon

Linezolid absorberes raskt og i stor grad etter oral administrering. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen 2 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet for linezolid (oral og intravenøs dosering i en «crossover»-studie) er fullstendig (ca. 100 %). Absorpsjonen påvirkes ikke i signifikant grad av mat, og absorpsjonen fra mikstur er omtrent den samme 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 bestemt til henholdsvis 15,1 [2,5] mg/liter og 3,68 [2,68] mg/liter.

I en annen studie med oral dosering på 600 mg to ganger daglig til steady state, var $C_{\max}$ og $C_{\min}$ henholdsvis 21,2 [5,8] mg/liter og 6,15 [2,94] mg/liter. Steady state ble oppnådd på andre dag av doseringen.

Distribusjon

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

Linezolidkonsentrasjoner er bestemt i ulike kroppsvæsker fra et begrenset antall frivillige personer etter gjentatt dosering. Mengde 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 på personer med ventrikuloperitoneal shunt og hovedsaklig ikke-betente hjernehirner, var forholdet mellom linezolid i cerebrospinalvæsken og plasma ved $C_{\max}$ 0,7:1,0 etter gjentatt dosering med linezolid.

Biotransformasjon

Linezolid metaboliseres primært ved oksidasjon av morfolinringen, noe som hovedsakelig resulterer i dannelse av to inaktive karboksylsyrederivater med åpne ringer: aminoetoksyeddiksyre-metabolitten (PNU-142300) og hydroksyetylglisin-metabolitten (PNU-142586). Hydroksyetylglisin-metabolitten (PNU-142586) er den dominerende metabolitten hos mennesker og det antas at denne dannes ved en ikke-enzymatisk prosess. Aminoetoksyeddiksyre-metabolitten (PNU-142300) forekommer i mindre mengder. Andre inaktive metabolitter som forekommer i liten grad er bekrevet.

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 ingen modersubstans gjenfinnes i feces, mens ca. 6 % og 3 % av hver dose gjenfinnes som henholdsvis PNU-142586 og PNU-142300. Eliminasjonshalveringstiden for linezolid er i gjennomsnitt 5-7 timer.

Ikke-renal clearance utgjør ca. 65 % av total clearance for linezolid. En liten grad av ikke-linearitet i clearance er sett ved økende linezoliddoser. 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 tilsynelatende eliminasjonshalveringstid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/minutt) økte eksponeringen for de to hovedmetabolittene av linezolid i plasma 7-8 ganger etter enkeltdoser på 600 mg. Det var imidlertid ingen økning i AUC for modersubstansen. Selv om de viktigste metabolittene av linezolid til en viss grad fjernes ved hemodialyse, var plasmanivået av

metabolittene etter enkeltdoser på 600 mg likevel 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 fikk regelmessig dialyse, var maksimale plasmakonsentrasjoner av de to viktigste metabolittene 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) er ikke undersøkt. Men ettersom linezolid metaboliseres ved en ikke-enzymatisk prosess, er det ikke forventet 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). Flere studier er nødvendig for å fastslå en sikker og effektiv doseringsanbefaling. Farmakokinetiske studier med administrering av enkeltdoser og gjentatte doser til barn (fra 1 uke til 12 år) indikerte at linezolidclearance (basert på kg kroppsvekt) var større hos pediatriske pasienter enn hos voksne, men avtok med økende alder.

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

Hos nyfødte barn opptil 1 uke øker systemisk clearance av linezolid (basert på kg kroppsvekt) raskt den første leveuken. Daglig administrering av 10 mg/kg hver 8. time til nyfødte vil gi størst systemisk eksponering den første dagen etter fødselen. Høy akkumulering er imidlertid ikke forventet med dette doseringsregimet i løpet av den første leveuken, da clearance øker raskt i denne perioden.

Hos ungdom (12-17 år) var farmakokinetikken til linezolid omtrent den samme som for voksne etter en dose på 600 mg. Ungdom som daglig får 600 mg hver 12. time vil derfor ha en eksponering som tilsvarer det som observeres hos voksne ved samme dosering.

Hos pediatriske pasienter med ventrikuloperitoneal shunt som fikk 10 mg/kg linezolid enten hver 12. eller hver 8. time, ble det sett variable linezolidkonsentrasjoner i cerebrospinalvæsken etter både enkeltdosering eller gjentatt dosering med linezolid. Terapeutiske konsentrasjoner ble ikke oppnådd eller opprettholdt i cerebrospinalvæsken på en konsistent måte. Bruk av linezolid som empirisk behandling hos pediatriske pasienter med infeksjoner i sentralnervesystemet anbefales derfor ikke.

Eldre: Farmakokinetikken til linezolid endres ikke betydelig hos pasienter ≥ 65 år.

Kvinner: Kvinner har et noe lavere distribusjonsvolum enn menn og gjennomsnittlig clearance er redusert med ca. 20 % etter korrigering for kroppsvekt. Plasmakonsentrasjonen er høyere hos kvinner og dette kan delvis skyldes forskjeller i kroppsvekt. Da det ikke er signifikante forskjeller i gjennomsnittlig halveringstid for linezolid mellom kvinner og menn, forventes imidlertid ikke en vesentlig økning i plasmakonsentrasjon hos kvinner utover det som vanligvis tolereres godt. Dosejustering er derfor ikke nødvendig.

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 spermiemorfologi i testiklene hos voksne hannrotter, og hypertrofi og hyperplasi av epitelceller i bitestiklene. Linezolid synes å påvirke modning av spermatozoer hos rotter.

Supplering med testosteron hadde ingen virkning på linezolidmedierte effekter på fertilitet. Hypertrofi i bitestikkel ble ikke observert hos hunder behandlet i 1 måned, men endringer i vekt av prostata, testikler og bitestikkel ble observert.

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

Linezolid og dets metabolitter utskilles i melk hos lakterende rotter og observerte konsentrasjoner er høyere enn i maternalt plasma.

Linezolid ga reversibel myelosuppresjon hos rotter og hunder.

Hos rotter som fikk linezolid oralt i 6 måneder, ble det observert ikke-reversibel, minimal til lett aksonal degenerering i isjiasnerven ved dosering med 80 mg/kg/dag. Det ble også observert minimal degenerering av isjiasnerven ved interim nekropsi hos én hann etter 3 måneder med samme dosering. Det er utført sensitiv morfologisk evaluering av perfusjonsfiksert vev for å se etter tegn på optisk nervedegenerering. Det ble sett minimal til moderat degenerering av den optiske nerven hos 2 av 3 hannrotter etter 6 måneders dosering. En direkte årsakssammenheng med legemidlet var imidlertid tvilsom på grunn av funnenes akutte karakter og asymmetriske fordeling. Den observerte degenereringen av den optiske nerven, sett ved mikroskopi, var omtrent den samme som spontan unilateral degenerering av optisk nerve 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. Karsinogenitet-/onkogenisitetstudier er ikke utført pga. den korte behandlingsvarigheten og manglende gentoksiske funn..

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glukosemonohydrat
Natriumsitrat
Sitronsyre
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Additiver skal ikke tilsettes denne oppløsningen. Dersom linezolid skal gis samtidig med andre legemidler, skal hvert legemiddel gis separat i henhold til det enkelte legemidlets anbefalte bruk.

Dersom den samme infusjonsslangen skal brukes ved gjentatte infusjoner med forskjellige legemidler, skal slangen skylles med en forlikelig infusjonsoppløsning før og etter administrering av linezolid (se pkt. 6.6).

Linezolid Fresenius Kabi er fysisk uforlikelig med følgende forbindelser: amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, pentamidinisetonat, erytromycinlactobionat, fenytoinnatrium og sulfametoksazol/trimetoprim. I tillegg er det kjemisk uforlikelig med ceftriaksonnatrium.

6.3 Holdbarhet

Før anbrudd: 3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved 2-8 °C og 25 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre metoden som brukes for åpning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før administrering brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Freeflex infusjonspose: Oppbevares i originalpakningen (overpose og eske) inntil umiddelbart før bruk for å beskytte mot lys.

KabiPac flaske: Oppbevar flasken i ytteremballasjen inntil umiddelbart før bruk for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er pakket i enten:

Bruksferdige, lateksfrie infusjonsposer (Freeflex) til engangsbruk som består av flere lag polyolefinfilm, forseglet i en folielaminert overpose (polyester/polypropylen aluminiumsfilm).

eller

Polyetylenflasker (KabiPac) med lav tetthet som primæremballasje, lukket med et lokk inneholdende en gummiskive som tillater innføring av nålen.

Både posen og flasken inneholder 300 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser:

Polyolefinpose (Freeflex): 10, 30 eller 50 infusjonsposer.

Polyetylenflasker (KabiPac): 10, 30 eller 50 flasker (pakket i en eske).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Freeflex infusjonsposer:

Den ytre overposen skal kun fjernes umiddelbart før bruk. Kontroller deretter at posen ikke lekker ved å klemme hardt på posen. Dersom posen lekker skal den ikke brukes, da steriliteten ikke kan garanteres. Oppløsningen skal sjekkes visuelt før bruk, og kun klare oppløsninger uten partikler skal

brukes. Disse posene skal ikke seriekobles. Ubrukt oppløsning skal kastes. Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Delvis brukte poser skal ikke kobles til på nytt.

KabiPac flasker:

Tas ut av esken umiddelbart før bruk. Oppløsningen skal sjekkes visuelt før bruk, og kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes. Disse flaskene skal ikke seriekobles. Ubrukt oppløsning skal kastes. Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Delvis brukte flasker skal ikke kobles til på nytt.

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er forlikelig med følgende oppløsninger:

- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske
- Ringer-laktat injeksjonsvæske (Hartmanns injeksjonsvæske).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753 HALDEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9804

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.11. 2014
Dato for siste fornyelse: 01.10.2019

10. OPPDATERINGSDATO

16.02.2024