

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Linezolid Sandoz 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg linezolid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit til off white, bikonveks, oval filmdrasjert tablett, 18,8 mm lang, 9,9 mm bred og 6,4 mm tykk med "LZ600" preget på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Nosokomial pneumoni
- Pneumoni ervervet utenfor sykehus

Linezolid Sandoz er indisert til voksne for behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus og nosokomial pneumoni når man vet eller mistenker at de er forårsaket av grampositive bakterier følsomme for linezolid. Hvorvidt Linezolid Sandoz er egnet behandling, bør bedømmes ut fra mikrobiologiske prøver eller informasjon om prevalens av resistens mot antibakterielle midler blant grampositive bakterier (se pkt. 5.1 for aktuelle organismer).

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

- Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (se pkt. 4.4)

Linezolid Sandoz er indisert til voksne for behandling av kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner, **bare** når det er påvist ved mikrobiologiske tester 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 som man vet eller mistenker kan være forårsaket av kombinert infeksjon med grampositive og gramnegative patogener, skal linezolid kun brukes dersom det ikke finnes andre behandlingsalternativer tilgjengelig (se pkt. 4.4). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer initieres samtidig.

Linezolidbehandling bør kun initieres i sykehus og etter konsultasjon med relevante spesialister, som mikrobiolog eller spesialist i infeksjonssykdommer.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med linezolid kan initieres med filmdrasjerte tabletter eller infusjonsvæske, oppløsning. Linezolid Sandoz er for tiden kun tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter. Pasienter som begynner behandling med den parenterale formuleringen kan overføres til behandling med den perorale formuleringen når det er klinisk indisert. I slike tilfeller er det ikke nødvendig med dosejustering, da linezolid har en peroral biotilgjengelighet på omtrent 100 %.

Dosering

Anbefalt dose og varighet av behandling for voksne:

Varigheten av behandlingen avhenger av mikrobe, infeksjonssted og alvorlighet, samt pasientens kliniske respons.

Følgende anbefalinger for varighet av behandlingen er i henhold til det som er brukt i kliniske utprøvinger. Kortere behandlingsregimer kan være passende for noen typer infeksjoner, men er ikke evaluert i kliniske utprøvinger.

Den maksimale behandlingsvarigheten er 28 dager. Sikkerhet og effekt av linezolid gitt i perioder lenger enn 28 dager er ikke tilstrekkelig undersøkt (se pkt. 4.4).

Det er ikke nødvendig med økning i anbefalt dose eller varighet av behandlingen for infeksjoner med samtidig bakteriemi.

Doseanbefalinger for infusjonsvæsken og tablettene er identiske og er som følger:

Infeksjoner	Dosering	Varighet av behandlingen
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

Det finnes ikke tilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt av linezolid hos barn og ungdom (< 18 år) til å gi doseanbefalinger (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Inntil ytterligere data er tilgjengelige, anbefales derfor ikke linezolid brukt til denne aldersgruppen.

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min):

Ingen dosejustering er nødvendig. Da det er ukjent hvilken klinisk betydning høyere eksponering (opptil 10 ganger) for de to primære metabolittene av linezolid har hos pasienter med alvorlig nyresvikt, skal linezolid brukes med spesiell forsiktighet hos disse pasientene, og kun når den forventede nytten oppveier den teoretiske risikoen.

Omtrent 30 % av en dose linezolid fjernes ved 3 timers hemodialyse. Linezolid bør derfor gis etter dialysen til pasienter som får slik behandling. De primære metabolittene av linezolid fjernes i noen grad ved hemodialyse, men konsentrasjonene av disse metabolittene er likevel betydelig høyere etter dialyse enn det som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon eller mild til moderat nyresvikt.

Linezolid bør brukes med spesiell forsiktighet til dialysepasienter med alvorlig nyresvikt som er i dialyse, og kun når den forventede nytten oppveier den teoretiske risikoen.

Per i dag finnes det ingen erfaring med å administrere linezolid til pasienter som får kontinuerlig ambulant peritoneal dialyse (CAPD) eller annen behandling for nyresvikt (annet enn hemodialyse).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig. Imidlertid finnes det kun begrensede kliniske data og det anbefales at linezolid brukes hos slike pasienter kun når den forventede nytten antas å oppveie den teoretiske risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Den anbefalte linezolid dosen bør administreres oralt to ganger daglig.

Administrasjonsvei: Oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

De filmdrasjerte tablettene bør svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Linezolid bør ikke gis til 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.

Hvis det ikke finnes muligheter for grundig overvåkning av pasienten og overvåking av blodtrykket bør linezolid ikke gis til pasienter med følgende kliniske tilstander eller samtidig med følgende legemidler:

- pasienter med ukontrollert hypertensjon, feokromocytom, karsinoid, tyreotoksikose, bipolar depresjon, schizoaffektiv lidelse, akutte forvirringstilstander.
- pasienter som tar noen av de følgende legemidlene: serotoninreopptakshemmere (se pkt. 4.4), trisykliske antidepressiva, serotonin 5-HT₁-reseptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske midler (inkludert adrenerge bronkodilatorer, pseudoefedrin og fenylpropanolamin), karkontraherende midler (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerger midler (f.eks. dopamin, dobutamin), petidin, buprenorfin eller buspiron.

Data fra dyr tyder på at linezolid og dets metabolitter kan gå over i morsmelk og amming bør derfor avsluttes før og under administrasjon (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon (inkludert anemi, leukopeni, pancytopeni og trombocytopeni) har blitt rapportert hos pasienter som har fått linezolid. I de tilfeller der utfallet er kjent, når linezolidbehandlingen ble avbrutt, økte de påvirkede hematologiske parameterne mot de nivåene som var før behandlingen ble igangsatt. Risikoen for disse effektene ser ut til å ha sammenheng med behandlingens varighet. Eldre pasienter ser ut til å ha høyere risiko for å oppleve bloddyskrasi enn yngre pasienter. Trombocytopeni kan oppstå oftere hos pasienter med alvorlig nyresvikt, uavhengig av om de får dialyse eller ikke, og hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Blodcellenivået bør derfor monitoreres nøye hos pasienter som har preeksisterende anemi, granulocytopeni eller trombocytopeni, hos pasienter som får samtidig behandling som kan senke hemoglobinnivået, redusere antall hvite blodceller eller påvirke platetallet eller -funksjonen negativt, samt pasienter som har alvorlig nyresvikt eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, eller pasienter som behandles med linezolid i mer enn 10 – 14 dager. Det anbefales at linezolid administreres til slike pasienter kun når nøye monitorering av hemoglobinnivåer, telling av hvite blodceller og platetellinger er mulig.

Dersom betydelig myelosuppresjon oppstår under behandling med linezolid, bør behandlingen avsluttes med mindre det ansees som absolutt nødvendig å fortsette. I slike tilfeller må intensiv monitorering av blodcelletall og egnede strategier for å håndtere problemet implementeres.

I tillegg anbefales det at fullstendig blodtelling (inkludert hemoglobinnivå, blodplater, totalt antall leukocytter og differensialtelling) bør utføres ukentlig hos pasienter som får linezolid, uavhengig av verdiene før behandlingen starter.

I et klinisk studieprogram («compassionate use»-studier) ble det rapportert om høyere forekomst av alvorlig anemi hos pasienter som ble behandlet med linezolid utover maksimum anbefalte 28 dager. Disse pasientene trengte oftere blodoverføring. Tilfeller av anemi som krever blodoverføring er også rapportert etter markedsføring og forekommer hyppigere hos pasienter som har mottatt linezolidbehandling i mer enn 28 dager.

Tilfeller av sideroblastisk anemi er rapportert etter markedsføring. I de tilfeller hvor man vet når tilstanden begynte, hadde de fleste pasientene fått behandling med linezolid i mer enn 28 dager. Hos de fleste pasientene forsvant anemien helt eller delvis etter seponering av linezolid, med eller uten behandling for anemien.

Forhøyet mortalitet i en klinisk studie hos pasienter med intravaskulære kateterrelaterte grampositive infeksjoner

I en åpen studie med alvorlig syke pasienter som hadde intravaskulære kateterrelaterte infeksjoner, er det sett forhøyet mortalitet hos pasienter behandlet med linezolid i forhold til vankomycin/dikloksacillin/oksacillin [78/363 (21,5 %) mot 58/363 (16,0 %)]. Den viktigste faktoren som påvirket mortalitetsraten var grampositiv infeksjonsstatus ved baseline. Mortalitetsraten var lik hos pasienter som hadde infeksjoner forårsaket av kun grampositive organismer (odds-ratio 0,96; 95 % konfidensintervall: 0,58–1,59) men var signifikant høyere ($p=0,0162$) i linezolid-armen hos pasienter med andre patogener eller ingen påviste patogener ved baseline (odds-ratio 2,48; 95 % konfidensintervall: 1,38–4,46). Den største ubalansen oppsto under behandling og innen 7 dager etter seponering av studielegemidlet. Flere pasienter i linezolid-armen fikk påvist gramnegative patogener under studien og døde av infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener og polymikrobielle infeksjoner. Til pasienter som har kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner som man vet eller mistenker kan være forårsaket av samtidig infeksjon med gramnegative patogener, skal linezolid kun brukes dersom det ikke finnes andre behandlingsalternativer tilgjengelig (se pkt. 4.1). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer initieres samtidig.

Antibiotika-assosiert diaré og kolitt

Det er rapportert pseudomembranøs kolitt i forbindelse med nesten alle antibiotika, også linezolid. Det er derfor viktig å tenke på denne diagnosen hos pasienter som har diaré etter administrasjon av et antibakterielt middel. I tilfelle mistenkt eller fastslått antibiotika-assosiert kolitt, kan det være berettiget å avslutte linezolid-behandlingen. Egnede tiltak bør institueres.

Antibiotika-assosiert diaré og antibiotika-assosiert kolitt, inklusive pseudomembranøs kolitt og *Clostridium difficile*-assosiert diaré er rapportert i forbindelse med bruk av nesten alle typer antibiotika inklusivt linezolid, og kan variere i alvorlighet fra mild diaré til fatal kolitt. Derfor er det viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré under eller etter behandling med linezolid. Dersom antibiotika-assosiert diaré eller antibiotika-assosiert kolitt er mistenkt eller bekreftet skal pågående behandling med antibakterielle midler, inklusive linezolid, avsluttes og adekvate medisinske tiltak initieres umiddelbart. Legemidler som hemmer peristaltikken er kontraindisert i en slik situasjon.

Melkesyreacidose

Melkesyreacidose er rapportert ved bruk av linezolid. Pasienter som får symptomer på metabolsk acidose, inkludert stadig tilbakevendende kvalme eller oppkast, buksmerter, lavt bikarbonatnivå eller hyperventilering under behandling med linezolid, bør straks få medisinsk behandling. Dersom melkesyreacidose oppstår, skal nytten av fortsatt bruk av linezolid veies opp mot potensiell risiko.

Mitokondriedysfunksjon

Linezolid hemmer mitokondrienes proteinsyntese. Bivirkninger som melkesyreacidose, anemi og nevropati (optisk og perifer), kan forekomme som et resultat av denne hemmingen; disse hendelsene opptrer hyppigere når legemidlet brukes i mer enn 28 dager.

Serotonergt syndrom

Spontanrapporter om serotonergt syndrom forbundet med samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler, inklusive antidepressiva som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og opioider (f.eks. buprenorfin), er rapportert (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3) unntatt i tilfeller hvor administrering av linezolid og serotonerge midler anses som absolutt nødvendig. I slike tilfeller skal pasienten følges nøye for tegn og symptomer på serotonergt syndrom, som kognitiv dysfunksjon, hyperpyreksi, hyperrefleksi og inkoordinasjon. Dersom tegn eller symptomer opptrer skal legen vurdere å seponere et av eller begge legemidlene. Dersom det serotonerge legemidlet seponeres, kan seponeringssymptomer opptre.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse er rapportert ved bruk av linezolid. Linezolid bør brukes med forsiktighet hos pasienter med pre-disponerende faktorer for rabdomyolyse. Hvis tegn eller symptomer på rabdomyolyse observeres, skal administrering av linezolid seponeres og egnet behandling iverksettes.

Hyponatremi og SIADH-syndrom

Hyponatremi og/eller SIADH-syndrom (en tilstand med økt 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 som behandles med linezolid; disse tilfellene er primært rapportert hos pasienter som behandles i perioder utover de anbefalte 28 dager.

Alle pasienter bør oppfordres til å rapportere om symptomer på synsforverring, slik som endring i synsskarphet, endring i fargesyn, tåkesyn eller synsfeltskader. I slike tilfeller er en rask evaluering anbefalt og om nødvendig bør pasienten henvises til en øyelege. Synet bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som behandles med linezolid lenger enn de anbefalte 28 dager.

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

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

Monoamin oksidase-hemmere:

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAOI). Linezolid har imidlertid ingen antidepressiv effekt ved doser brukt i antibakteriell behandling. Det finnes svært begrensede data fra studier på legemiddelinteraksjoner og på sikkerheten til linezolid administrert til pasienter med underliggende tilstander og/eller på samtidig behandling med medisiner som kan utsette dem for risiko for MAO-hemming. Linezolid anbefales derfor ikke brukt under slike forhold hvis ikke grundig overvåkning og monitorering av pasienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.5).

Bruk sammen med mat med høyt innhold av tyramin

Pasienter bør rådes til å unngå å spise store mengder mat med høyt innhold av tyramin (se pkt. 4.5).

Superinfeksjon

Effekten av linezolidbehandling på normalflora har ikke blitt evaluert i de kliniske utprøvingene.

Bruk av antibiotika kan noen ganger gi overvekst av ikke-følsomme organismer. For eksempel fikk omtrent 3 % av pasientene behandlet med anbefalte linezolid-doser, legemiddelrelatert candidiasis under kliniske utprøvinger. Dersom superinfeksjon oppstår under behandling, må passende forhåndsregler tas.

Spesielle populasjoner

Linezolid bør brukes med spesiell forsiktighet til pasienter med alvorlig nyresvikt 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 leversvikt når den forventede nytten oppveier 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 gitt i perioder lenger enn 28 dager er ikke tilstrekkelig undersøkt. Kontrollerte kliniske utprøvinger inkluderte ikke pasienter med diabetiske fotsår, liggesår eller iskemiske lesjoner, alvorlige brannsåre eller koldbrann. Erfaring med bruk av linezolid i behandling av disse tilstandene er derfor begrenset.

Linezolid Sandoz inneholder natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidase-hemmere:

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAOI). Det finnes kun svært begrensede data fra legemiddelinteraksjonsstudier og sikkerhetsdata når linezolid gis til pasienter på samtidig behandling som kan utsette dem for risiko for MAO-hemming. Linezolid anbefales derfor ikke brukt under slike forhold med mindre nøye observasjon og monitorering av pasienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Potensielle interaksjoner som gir økt blodtrykk

Hos friske frivillige med normalt blodtrykk ble økninger i blodtrykket forårsaket av pseudoefedrin og fenylpropanolaminhydroklorid forsterket av linezolid. Samtidig administrasjon av linezolid med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin resulterte i gjennomsnittlig økning i systolisk blodtrykk i størrelsesorden 30–40 mm Hg, sammenliknet med 11–15 mm Hg økning med linezolid gitt alene, 14–18 mm Hg med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin gitt alene, og 8–11 mm Hg med placebo. Tilsvarende studier hos pasienter med høyt blodtrykk er ikke blitt utført. Det anbefales at dosen av legemidler med karkontraherende effekt, inkludert dopaminerge midler, titreres nøye for å oppnå den ønskede effekten når de gis samtidig med linezolid.

Potensielle serotonerge interaksjoner

Den potensielle legemiddelinteraksjonen med deksametorfan ble undersøkt hos friske frivillige. Personene ble gitt deksametorfan (to 20 mg doser, gitt med 4 timers mellomrom) med eller uten linezolid. Det har ikke blitt observert symptomer på serotonergt syndrom (forvirring, delirium, rastløshet, skjelving, rødming, svetting og feber) hos normale personer som har fått linezolid og deksametorfan.

Erfaring etter markedsføring: Det har blitt rapportert et tilfelle av serotonergt syndrom-liknende bivirkninger etter inntak av linezolid og deksametorfan, som gikk tilbake ved seponering av begge legemidlene.

Ved klinisk bruk av linezolid samtidig med serotonerge midler, inklusive antidepressiva som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og opioider (f.eks. buprenorfin) har tilfeller av serotonergt syndrom blitt rapportert. Samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), håndtering av pasienter som trenger behandling med både linezolid og serotonerge midler er imidlertid beskrevet i pkt. 4.4.

Bruk sammen med mat med høyt innhold av tyramin

Ingen signifikant forhøyning av blodtrykket ble sett hos personer som fikk både linezolid og mindre enn 100 mg tyramin. Dette antyder at det kun er nødvendig å unngå overdrevet inntak av mat og drikke med et høyt tyramininnhold (f.eks. modne oster, gjærekstrakter, udestillerte alkoholdrikker og fermenterte soyabønneprodukter, slik som soyasaus).

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450

Linezolid blir ikke metabolisert av cytokrom P450 (CYP) enzymesystemet i påvisbar grad, og hemmer ikke noen av de andre klinisk signifikante humane CYP-isoformene (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Likeledes induserer ikke linezolid P450 isoenzymene hos rotter. Derfor forventer man ikke noen CYP450-induserte legemiddelinteraksjoner med linezolid.

Rifampicin

Effekten rifampicin har på farmakokinetikken til linezolid er undersøkt hos seksten friske frivillige voksne menn, som fikk linezolid 600 mg to ganger daglig i 2,5 dager, med og uten rifampicin 600 mg, 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 relevans er ukjent.

Warfarin

Ved tilleggsbehandling med warfarin, når linezolidbehandlingen hadde oppnådd steady state, oppsto det 10 % reduksjon i gjennomsnittlig maksimal INR og 5 % reduksjon i AUC INR. Data fra pasienter som har fått warfarin og linezolid er utilstrekkelige til å evaluere en eventuell klinisk betydning av disse funnene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data på bruk av linezolid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). En potensiell risiko for mennesker er til stede.

Linezolid skal ikke brukes under graviditet hvis ikke det er absolutt nødvendig, det vil si kun når den potensielle nytten oppveier den teoretiske risikoen.

Amming

Dyrestudier antyder at linezolid og dets metabolitter kan gå over i morsmelk, det anbefales at amming avsluttes før behandling, og amming ved bruk av linezolid frarådes.

Fertilitet

Linezolid reduserte fertiliteten reversibelt og induserte unormal spermiemorfologi hos voksne hannrotter ved eksponeringsnivåer på omtrent samme nivå som kan forventes hos mennesker. Mulige effekter av linezolid på menns reproduksjonssystem er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør advares mot den potensielle risikoen for svimmelhet eller symptomer på synssvekkelse (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) under behandling med linezolid, og rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom noen av disse symptomene inntreffer.

4.8 Bivirkninger

I tabellen nedenfor er det listet opp bivirkninger med frekvenser basert på kausalitetsdata (uansett årsak) fra kliniske studier som har omfattet mer enn 6000 voksne pasienter, behandlet med anbefalt dose linezolid i opptil 28 dager.

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

De mest vanlige rapporterte legemiddelrelaterte bivirkninger som førte til avslutning av behandlingen var hodepine, diaré, kvalme og oppkast. Omtrent 3 % av pasientene avsluttet behandlingen fordi de fikk legemiddelrelaterte bivirkninger.

Ytterligere bivirkninger rapportert etter at preparatet har blitt markedsført er inkludert i tabellen.

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 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), 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 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidainfeksjon, oral candidiasis, vaginal candidiasis, soppinfeksjoner	Antibiotika-assosiert kolitt, inkl. pseudomembranøs kolitt*, vaginitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni*, anemi*†	Pancytopeni*, leukopeni*, neutropeni, eosinofili	Sideroblastisk anemi*		Myelosuppresjon*
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi	Melkesyreacidose*		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, smaksforstyrrelser (metallisk smak), svimmelhet	Kramper*, perifer nevropati*, hypoestesi, parestesi			Serotonergt syndrom**
Øyesykdommer		Optisk nevropati*, tåkesyn*	Skade på synsfeltet*		Optisk nevritt*, synstap*, endret skarpsyn*, endret fargesyn*,
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus			
Hjertesykdommer		Arytmi (takykardi)			

Organklasse-system	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Karsykdommer	Hypertensjon	Forbigående iskemiske anfall, flebitt, tromboflebitt			
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, oppkast, lokalisert eller generalisert magesmerte, forstoppelse, dyspepsi	Pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, munntørrehet, glossitt, løs avføring, stomatitt, misfarging eller funksjonsforstyrrelse av tungen	Overfladisk misfarging av tenner		
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonstester; økning i ASAT, ALAT eller alkalisk fosfatase	Økt totalbilirubin			
Hud- og underhudssykdommer	Kløe, utslett	Angioødem, urtikaria, bulløs dermatitt, dermatitt, uttalt svette	Stevens- Johnsons syndrom#, toksisk epidermal nekrolyse#, hypersensitivitet svaskulitt		Alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Rabdomyolyse *		
Sykdommer i nyre og urinveier	Økning i blodureanitrogen	Nyresvikt, økning i kreatinin, polyuri			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vulvovaginal lidelse			

Organklasse-system	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, lokalisert smerte	Frysninger, tretthet, økt tørste			
Undersøkelser	<u>Kjemi</u> Forhøyet LDH, kreatinkinase, lipase, amylase eller ikke-fastende glukose. Reduksjon i total protein, albumin, natrium eller kalsium. Forhøyet eller redusert kalium eller bikarbonat. <u>Hematologi</u> Forhøyet nivå av nøytrofile eller eosinofile. Reduksjon i hemoglobin, hematokrit eller antall røde blodceller. Redusert eller forhøyet platetall eller antall hvite blodceller.	<u>Kjemi</u> Forhøyet natrium eller kalsium. Reduksjon av ikke-fastende glukose. Forhøyet eller redusert klorid. <u>Hematologi</u> Forhøyet retikulocytelling. Reduksjon i 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 ansett som alvorlige i sjeldne tilfeller: lokalisert magesmerte, transitorisk iskemisk anfall (TIA) og hypertensjon.

† Hos 2,0 % av pasientene ble det rapportert om anemi i kontrollerte kliniske utprøvinger hvor linezolid ble gitt i inntil 28 dager. I et klinisk studieprogram («compassionate use») med pasienter med

livstruende infeksjoner og underliggende ko-morbiditet, var prosentandelen av pasienter som utviklet anemi under behandling med linezolid ≤ 28 dager 2,5 % (33/1326) sammenlignet med 12,3 % (53/430) ved behandling i > 28 dager. Andelen av tilfeller der det ble rapportert om legemiddelrelatert alvorlig anemi som krever blodoverføring var 9 % (3/33) hos pasienter behandlet i ≤ 28 dager og 15 % (8/53) hos de som ble behandlet i > 28 dager.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdata fra kliniske studier basert på mer enn 500 pediatriske pasienter (fra fødsel til 17 år) indikerer at sikkerhetsprofilen av linezolid for pediatriske pasienter ikke skiller seg ut fra den for voksne.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk antidot er kjent.

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Imidlertid kan følgende informasjon være nyttig:

Støttende behandling anbefales sammen med vedlikehold av glomerulær filtrering. Omtrent 30 % av en linezoliddose fjernes under 3 timers hemodialyse, men det finnes ikke data for fjerning av linezolid ved peritonealdialyse eller hemoperfusjon. De to primære metabolittene av linezolid fjernes også i noen grad ved hemodialyse.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: 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 omtrent 2 timer. Målt i dyremodeller var PAE *in vivo* 3,6 timer og 3,9 timer for henholdsvis *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae*. I dyrestudier var den viktigste farmakokinetiske parameteren for effekt den tiden plasmanivået av linezolid oversteg MIC (minimum hemmende konsentrasjon) for den infiserende organismen.

Brytningspunkter

”Minimum Inhibitory Concentration”(MIC) brytningspunkter, 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 brytningspunkter Følsom ≤ 2 mg/l og Resistent > 4 mg/l.

MIC-brytningspunkter som ikke er relatert til spesifikke bakteriestammer er Følsom ≤ 2 mg/l og Resistent > 4 mg/l. Brytningspunkter som ikke er relatert til spesifikke bakteriestammer, har blitt bestemt hovedsakelig med bakgrunn i PK/PD-data, og er uavhengige av MIC-fordeling for spesifikke stammer. De brukes kun for organismer der spesifikt brytningspunkt ikke er bestemt, og ikke for stammer hvor følsomhetstesting er anbefalt.

Følsomhet

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for enkelte bakteriestammer, og informasjon om lokale resistensforhold er ønskelig, spesielt når alvorlige infeksjoner skal behandles. Man bør søke råd fra ekspert når lokale resistensdata tilsier at det kan være tvil om bruken av midlet, i det minste for noen typer infeksjoner.

Kategori
<u>Følsomme organismer</u> Grampositive aerobier: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulasenegative stafylokokker <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Gruppe C streptokokker Gruppe G streptokokker Grampositive anaerobier: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -arter
<u>Resistente organismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -arter Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> -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 tilstrekkelig med data som viser klinisk effekt.

Resistens

Kryssresistens

Linezolid's virkningsmekanisme er forskjellig fra de andre antibiotikaklassene. *In vitro*-studier med kliniske isolater (inkludert meticillin-resistente stafylokokker, vankomycin-resistente enterokokker, og penicillin- og erytromycinresistente streptokokker) indikerer at linezolid vanligvis er aktivt mot organismer som er resistente mot en 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 brukt til pasienter med vanskelig behandlingsbare infeksjoner og/eller langvarig behandling. Resistens mot linezolid har blitt 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 den pediatriske populasjonen

I en åpen studie ble effekten av linezolid (10 mg/kg hver 8. time) sammenliknet med vankomycin (10–15 mg/kg 6 ganger per 24 timer) for behandling av infeksjoner forårsaket av bekreftet eller mistenkt resistente gram-positive patogener (inklusive nosokomial pneumoni, kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner, kateterrelatert bakteriemi, bakteriemi av ukjent kilde, og andre infeksjoner) administrert til 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 Sandoz inneholder hovedsakelig (s)-linezolid, som er biologisk aktiv og metaboliseres til inaktive derivater.

Absorpsjon

Linezolid absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen 2 timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten for linezolid (peroral og intravenøs dosering i en «cross-over»-studie) er fullstendig (omtrent 100 %). Absorpsjonen påvirkes ikke betydelig av mat, og absorpsjonen fra mikstur, suspensjon er lik 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, har blitt fastsatt til å være henholdsvis 15,1 [2,5] mg/l og 3,68 [2,68] mg/l.

I en annen studie, der man benyttet peroral dosering på 600 mg to ganger daglig til steady state, ble $C_{\max}$ og $C_{\min}$ fastslått til å være henholdsvis 21,2 [5,8] mg/l og 6,15 [2,94] mg/l. Steady state oppnås på andre dag av doseringen.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady state er gjennomsnittlig omtrent 40–50 liter hos friske frivillige og er tilnærmet lik totalt væskevolum i kroppen. Plasmaproteinbindingen er omtrent 31 % og er ikke konsentrasjonsavhengig.

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

Biotransformasjon

Linezolid metaboliseres primært ved oksidasjon av morfolinringen, noe som hovedsakelig resulterer i dannelselse av to inaktive åpenringede karboksylsyre-derivater; aminoetoksyeddiksyre-metabolitten (PNU-142300) og hydroksyetylglisin-metabolitten (PNU-142586). Hydroksyetylglisin-metabolitten (PNU-142586) er den viktigste humane metabolitten, og det antas at denne dannes ved en ikke-enzymatisk prosess. Aminoetoksyeddiksyre-metabolitten (PNU-142300) finnes i mindre mengde. Andre, mindre viktige, inaktive metabolitter er beskrevet.

Eliminasjon

Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, utskilles linezolid under steady state-forhold hovedsakelig i urinen som henholdsvis PNU-142586 (40 %), modersubstans (30 %) og PNU-142300 (10 %). Nesten ikke noe modersubstans gjenfinnes i faeces, mens omtrent 6 % og 3 % av hver dose kan finnes som henholdsvis PNU-142586 og PNU-142300. Elimineringshalveringstiden for linezolid er i gjennomsnitt 5–7 timer.

Ikke-renal clearance utgjør omtrent 65 % av den totale clearance av linezolid. Et lite avvik fra linearitet er sett ved økende doser linezolid. Dette ser ut til å skyldes lavere renal og ikke-renal clearance ved høyere linezolidkonsentrasjoner. Imidlertid er forskjellen i clearance liten og gjenspeiles ikke i tilsynelatende elimineringshalveringstid.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Etter enkeltdoser på 600 mg, var det en 7–8 gangers økning i eksponeringen for de to hovedmetabolittene av linezolid i plasma til pasienter med alvorlig nyresvikt (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min). Imidlertid så man ingen økning i AUC for modersubstansen. Selv om de viktigste metabolittene av linezolid til en viss grad fjernes ved hemodialyse, var plasmanivået av metabolitter etter en enkelt 600 mg dosering likevel betydelig høyere etter dialyse enn det som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos 24 pasienter med alvorlig nyresvikt, hvorav 21 som gikk i regelmessig dialyse, var maksimal plasmakonsentrasjon av de to viktigste metabolittene etter flere dagers dosering omtrent 10 ganger det som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon. Maksimale plasmanivåer av linezolid ble ikke påvirket.

Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke klarlagt da kun begrensede sikkerhetsdata finnes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pasienter med leversvikt

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken til linezolid, PNU-142300 og PNU- 142586 ikke endres hos pasienter med mild 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. Ettersom linezolid metaboliseres ved en ikke-enzymatisk prosess, forventer man imidlertid ikke at svekkelse av leverfunksjonen endrer metabolismen betydelig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon (< 18 år)

Det er begrensede data på sikkerhet og effekt av linezolid hos barn og ungdom (< 18 år), og derfor er ikke bruk av linezolid til denne aldersgruppen anbefalt (se pkt. 4.2). Flere studier er nødvendig for å fastslå sikker og effektiv doseanbefaling. Etter enkle og gjentatte doser til barn (1 uke til 12 år) indikerte farmakokinetiske studier at linezolidclearance (basert på kg kroppsvekt) var større hos barn enn hos voksne, men avtok med økende alder.

Hos barn (1 uke til 12 år) ga en daglig dosering på 10 mg/kg hver 8. time et opptak tilnærmet lik det som oppnås med 600 mg to ganger daglig hos voksne.

Hos nyfødte barn opp til 1 uke gamle øker den systemiske clearance av linezolid (basert på kg kroppsvekt) raskt i den første leveuken. Derfor vil 10 mg/kg hver 8. time gitt til nyfødte medføre et større systemisk opptak den første dagen etter fødselen. For høy akkumulering er imidlertid ikke forventet med dette doseringsregimet i løpet av den første leveuken siden clearance øker raskt i denne perioden.

Hos ungdom (12 til 17 år) var farmakokinetikken til linezolid den samme som for voksne etter en dose på 600 mg.

Ungdom som daglig får 600 mg hver 12. time vil derfor få et opptak tilsvarende det som observeres hos voksne som får samme dosering.

Hos barn med ventrikulo-peritoneal shunt som fikk administrert linezolid 10 mg/kg enten hver 12. eller hver 8. time, ble det sett variable konsentrasjoner av linezolid i cerebrospinalvæsken (CSF) etter enten enkeltdoseringer eller gjentatt dosering med linezolid. Terapeutiske konsentrasjoner ble ikke konsekvent oppnådd eller vedlikeholdt i CSF. Bruk av linezolid som empirisk behandling hos barn med infeksjoner i sentralnervesystemet er derfor ikke anbefalt.

Eldre pasienter

Farmakokinetikken til linezolid endres ikke betydelig hos pasienter på 65 år eller eldre.

Kvinnelige pasienter

Kvinner har et noe lavere distribusjonsvolum enn menn og gjennomsnittlig clearance er redusert med omtrent 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 plasmakonsentrasjonen å øke betydelig hos kvinner utover det som er kjent for å tolereres godt. Dosejustering er derfor ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Linezolid reduserte fertilitet og reproduksjonsevne hos hannrotter ved eksponeringsnivåer omtrent lik de som kan forventes hos mennesker. Hos seksuelt modne dyr var disse effektene reversible. Imidlertid gikk disse effektene ikke tilbake hos unge dyr som ble behandlet med linezolid i nesten hele den seksuelle modningsperioden. Hos voksne hannrotter, ble det observert unormal spermiemorfologi i testiklene, og epitelialcellehypertrofi og -hyperplasi ble observert i bitestiklene. Det så ut til at linezolid påvirket modning av rottespermatozoer. Supplement med testosteron hadde ingen virkning på linezolid-fremkalte 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 på mus og rotter viste ikke tegn på teratogen effekt ved eksponeringsnivåer henholdsvis 4 ganger eller tilsvarende de forventet hos mennesker. De samme linezolidkonsentrasjonene forårsaket imidlertid maternell toksisitet hos mus og var relatert til økt embryodød inkludert totalt tap av avkom, redusert kroppsvekt hos foster og forverring av normal genetisk predisposisjon for sternale variasjoner i musestammen. Hos rotter ble det observert svak maternell toksisitet ved eksponeringer lavere enn forventet klinisk eksponering. Mild føtal toksisitet, manifestert som redusert fostervekt og redusert bendannelse av sternebrae, redusert overlevelse hos rotteunger og små forsinkelser i utviklingen ble sett. Etter parring viste de samme ungene tegn på en reversibel dose-relatert økning i pre-implantasjonstap og medfølgende redusert fertilitet. Hos kaniner oppsto redusert føtal kroppsvekt kun ved maternell toksisitet (kliniske tegn, redusert økning i kroppsvekt og matinntak) ved lave eksponeringsnivåer 0,06 ganger estimert human eksponering basert på AUC. Artene er kjent for å være følsomme overfor antibiotika.

Linezolid og dets metabolitter utskilles i melk hos diende rotter og konsentrasjonene som er sett var høyere enn de sett i mordyrets 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 mild aksonal degenerering i isjiasnerven ved dosering med 80 mg/kg/dag. Det ble også observert minimal degenerering av isjiasnerven ved nekroskopi av en hann etter 3 måneder med samme dosering. Det har blitt 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 usikker på grunn av at denne hendelsen kan opptre akutt og funnene var asymmetrisk fordelt. Nervedegenereringen som ble sett var mikroskopisk sammenlignet med den spontane unilaterale degenereringen av den optiske nerven som blir rapportert hos eldre rotter, og funnet kan være en forverring av en vanlig bakgrunnsendring.

Prekliniske data, basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet, indikerer ingen spesiell fare for mennesker utover det som er beskrevet i andre avsnitt av denne preparatomtalen. Karsinogenitets-/onkogenisitetsstudier er ikke utført sett i lys av den korte varigheten av behandlingen og manglende gentoksiske funn i standardstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Silika, kolloidal vannfri

Natriumstivelsesglykolat type A

Hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Makrogol (E 1521)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (OPA/Alu/PVC/Alu):

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60 og 100 filmdrasjerte 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9593

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.07.2014
Dato for siste fornyelse: 25.06.2019

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2025