

1. LEGEMIDLETS NAVN

Linezolid Krka 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 600 mg linezolid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit til nesten hvit, oval, svakt bikonveks, filmdrasjert tablett. Størrelse: 18 x 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nosokomial pneumoni

Pneumoni ervervet utenfor sykehus

Linezolid Krka er indisert til voksne for behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus og nosokomial pneumoni når man vet eller mistenker at dette er forårsaket av grampositive bakterier, følsomme for linezolid. Hvorvidt Linezolid Krka er egnet behandling, bør bedømmes ut fra mikrobiologiske prøver eller informasjon om prevalens av resistens overfor 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 startes opp samtidig, hvis gramnegative patogener påvises eller mistenkes.

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

Linezolid Krka 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 og samtidig kjent eller mistenkt infeksjon med gramnegative patogener, skal linezolid kun brukes dersom det ikke finnes andre behandlingsalternativ tilgjengelig (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 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

Dosering

Behandling kan initieres med Linezolid Krka 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 %.

Anbefalt dose og varighet av behandling for voksne:

Varighet av behandlingen avhenger av mikroben, infeksjonssted og alvorlighet, samt den kliniske responsen til pasienten.

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 lengre enn 28 dager har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

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

Doseanbefalinger for filmdrasjerte tabletter 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

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

Eldre pasienter:

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

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

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

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

Omtrent 30 % av en linezolid-dose fjernes ved 3 timers hemodialyse. Linezolid bør derfor gis etter dialysen til pasienter som får slik behandling. De primære metabolittene 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 bør brukes med spesiell forsiktighet til dialysepasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, 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 mot nyresvikt (andre enn hemodialyse).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig. Det finnes imidlertid kun begrenset klinisk erfaring, 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 peroralt to ganger daglig.

Administrasjonsvei: Oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor linezolid eller overfor 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, isokarboksacid, selegilin, moklobemid) eller innen to uker etter at slike legemidler har blitt brukt.

Hvis det ikke finnes muligheter for grundig overvåkning av pasienten og monitorering av blodtrykk, 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 følgende legemidler: serotoninreopptakshemmere (se pkt. 4.4), trisykliske antidepressiva, serotonin 5-HT₁ reseptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske midler (inkludert adrenerge bronkodilatorer, pseudoefedrin og fenypropolanolamin), karkontraherende midler (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerge midler (f.eks. dopamin, dobutamin), petidin 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 behandling (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 tilfeller der utfallet er kjent, når linezolidbehandlingen ble avbrutt, økte de påvirkede hematologiske parametrene mot nivåene som var før behandlingen. Risikoen for disse effektene ser ut til å ha sammenheng med behandlingsvarighet. Eldre pasienter som behandles med linezolid kan ha høyere risiko for å oppleve bloddyskrasi enn yngre pasienter. Trombocytopeni kan oppstå oftere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, uavhengig av om de får dialyse eller ikke, og hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. 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 blodplatetallet eller -funksjonen negativt, samt pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon 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 hemoglobinnivå, telling av hvite blodceller og blodplatetelling er mulig.

Dersom betydelig myelosuppresjon oppstår under behandling med linezolid, bør behandlingen avsluttes med mindre det anses 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 blodcelletelling (inkludert hemoglobinnivå, blodplater, totalt antall leukocyter og differensialtelling av leukocyter) utføres ukentlig hos pasienter som får linezolid, uavhengig av blodcelletall 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 maksimalt 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 fått linezolidbehandling i mer enn 28 dager.

Tilfeller av sideroblastisk anemi er rapportert etter markedsføring. I de tilfeller hvor man vet når hendelsen oppsto, 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 intervaskulære kateterrelaterte grampositive infeksjoner

I en åpen studie med alvorlig syke pasienter som hadde intravaskulære kateterrelaterte infeksjoner ble det sett forhøyet mortalitet hos pasienter behandlet med linezolid sammenlignet med 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 tilsvarende 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 linezolid-armen 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 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 og samtidig kjent eller mistenkt infeksjon med gramnegative patogener, skal linezolid kun brukes dersom det ikke finnes andre behandlingsalternativ tilgjengelig (se pkt. 4.1). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer startes opp samtidig.

Antibiotika-assosiert diaré og kolitt

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

Melkesyreacidose

Melkesyreacidose er rapportert ved bruk av linezolid. Pasienter som får tegn og symptomer på metabolsk acidose, inkludert 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 proteinsyntesen til mitokondrier. 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 er rapportert (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av linezolid og serotonerge midler er

derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), unntatt i tilfeller hvor 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 opptrer skal legen vurdere å seponere ett eller begge legemidlene. Dersom samtidig administrert serotonergt legemiddel 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 behandlet med Linezolid Krka. Disse tilfellene er primært rapportert hos pasienter som behandles i perioder utover de maksimalt anbefalte 28 dager.

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

Hvis perifer eller optisk nevropati oppstår, bør videre behandling med Linezolid Krka 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 Krka. I de fleste av disse tilfellene har det blitt rapportert om krampeanfall eller risiko for krampeanfall i anamnesen. Pasienter bør rådes til å informere legen dersom de har hatt krampeanfall tidligere.

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 finnes svært begrensede data fra studier på legemiddelinteraksjoner og på sikkerheten av linezolid ved administrering til pasienter med underliggende tilstander og/eller som samtidig behandles med legemidler som kan gi risiko for MAO-hemming. Linezolid anbefales derfor ikke 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 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 tilsvarende 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 administrert i perioder lengre enn 28 dager har ikke blitt fastslått. 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 Krka inneholder natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoamin oksidase-hemmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase (MAO-hemmer). Det er svært begrensede data fra legemiddelinteraksjonsstudier og sikkerhetsstudier av linezolid ved administrering til pasienter som samtidig bruker legemidler som kan gi 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 forsterket linezolid økninger i blodtrykket forårsaket av pseudoefedrin og fenylpropanolamin hydroklorid. Samtidig administrasjon av linezolid med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin resulterte i 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 fenylpropanolamin gitt alene, og 8-11 mmHg med placebo. Tilsvarende studier hos pasienter med høyt blodtrykk er ikke 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 dekskrometorfan ble undersøkt hos friske frivillige. Forsøkspersonene ble gitt dekskrometorfan (to 20 mg doser gitt med 4 timers mellomrom) med eller uten linezolid. Det har ikke blitt observertsymptomer på serotonergt syndrom effekter (forvirring, delirium, rastløshet, skjelving, rødming, svetting, feber) hos normale personer som har fått linezolid og dekskrometorfan.

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

Ved klinisk bruk av linezolid samtidig med serotonerge midler, inkludert antidepressiva som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og opioider 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 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 tyder på at det kun er nødvendig å unngå overdrevet inntak av mat og drikke med et høyt tyramininnhold (f.eks. modne oster, gjærekstrakter, udestillerte alkoholholdige drikker og fermenterte soyabønneprodukter, slik som soyasaus).

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450

Linezolid metaboliseres ikke av cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet i detekterbar grad, og hemmer ikke noen av de andre klinisk signifikante humane CYP-isoformene (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid 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 tilleggsbehandling med warfarin, ved steady state for linezolid, oppstod 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 er begrensede data fra bruk av linezolid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det er enn potensiell risiko for mennesker. 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 tyder på at linezolid og dets metabolitter kan gå over i morsmelk, og amming skal derfor avsluttes før og under behandling.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at linezolid forårsaket redusert fertilitet (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 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 inntreffer.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger med en årsakssammenheng med legemidlet og frekvensen av disse er angitt i tabellen nedenfor. Disse er basert på data fra kliniske studier som inkluderte mer enn 6 000 voksne pasienter, som ble behandlet med anbefalt dose linezolid i inntil 28 dager.

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

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

Ytterligere bivirkninger rapportert etter markedsføring er inkludert i tabellen nedenfor med frekvenskategorien ”ikke kjent”, siden 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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 $< 1/1\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, sopp-infeksjoner	antibiotika-assosiert kolitt, inkl. pseudo-membranøs kolitt*, vaginitt		
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	melkesyre-acidose*	
Psykiatriske lidelser	søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	hodepine, smaksforstyrrelser (metallisk smak), svimmelhet	kramper*, perifer nevropati*, hypestesi, parestesi		serotonergt syndrom**
Øyesykdommer		optisk nevropati*, tåkesyn*	synsfeltskader*	optisk nevritt*, synstap*, endret skarpsyn*, 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	pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon,	overfladisk misfarging av tenner	

	generaliserte magesmerter, forstoppelse, dyspepsi	munntørrhet, glossitt, løs avføring, stomatitt, misfarging eller funksjonsforstyrrelser i tungen		
Sykdommer i lever og galleveier	unormale leverfunksjonstester; økning i ASAT, ALAT eller alkalisk fosfatase	økning i total bilirubin		
Hud- og underhuds-sykdommer	kløe, utslett	angioødem, urtikaria, dermatitt, bulløs dermatitt, uttalt svette	toksisk epidermal nekrolyse [#] , Stevens-Johnson-syndrom [#] , hypersensitivitetsvaskulitt	alopeci
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			rabdomyolyse*	
Sykdommer i nyre og urinveier	økning i blodureanitrogen (BUN)	nyresvikt, økning i kreatinin, polyuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		vulvovaginal lidelse		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber, lokalisert smerte	frysninger, fatigue, smerter på injeksjonsstedet, 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. Forhøyet eller	<u>Kjemi</u> Forhøyet natrium eller kalsium. Reduksjon av ikke-fastende glukose. Forhøyet eller redusert klorid. <u>Hematologi</u> Forhøyet retikulocyt-telling. Reduksjon i nøytrofile.		

	reduisert platetall eller antall hvite blodceller.			
--	--	--	--	--

* Se pkt. 4.4

** Se pkt 4.3 og 4.5

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

† Se nedenfor

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

†I kontrollerte kliniske utprøvinger hvor linezolid ble gitt i inntil 28 dager, ble det rapportert om anemi hos 2,0 % av pasientene. I et klinisk studieprogram («compassionate use») hos pasienter med livstruende infeksjoner og underliggende komorbiditet, var prosentandelen av pasienter som utviklet anemi under behandling med linezolid i ≤ 28 dager 2,5 % (33/1326), sammenlignet med 12,3 % (53/430) ved behandling i > 28 dager. Andelen tilfeller der det ble rapportert om 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.

Pediatrisk 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.

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

Intet spesifikt antidot er kjent.

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Følgende informasjon kan imidlertid være nyttig:

Støttende behandling anbefales sammen med vedlikehold av glomerulær filtrasjon. Omtrent 30 % av en linezolid-dose fjernes i løpet av 3 timers hemodialyse, men det finnes ingen tilgjengelige data for fjerning av linezolid ved peritonealdialyse eller hemoperfusjon. De to primære metabolittene av linezolid fjernes 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: Andre antibakterielle midler, ATC-kode: J01X X08.

Virkningsmekanisme

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

Brytningspunkter for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) etablert av "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) for stafylokokker og enterokokker er:

Følsom ≤ 4 mg/l og Resistent > 4 mg/l. For streptokokker (inkl. *S. pneumoniae*) er brytningspunktene: 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-fordelingen for spesifikke stammer. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke brytningspunkter, og ikke for stammer hvor følsomhetstesting ikke 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. Ved behov bør ekspertråd innhentes 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 aerobere: <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 anaerobere: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -arter
<u>Resistente organismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -arter <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> -arter

* Klinisk effekt har blitt 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

Virkningsmekanismen til linezolid er forskjellig fra de andre antibiotikaklassene. *In vitro*-studier med kliniske isolater (inkludert meticillin-resistente stafylokokker, vankomycin-resistente enterokokker, og penicillin- og erytromycin-resistente 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 infeksjoner som er vanskelige å behandle og/eller ved langvarig behandling. Resistens mot linezolid har blitt rapportert for enterokokker, gule stafylokokker og koagulase-negative stafylokokker. Dette er vanligvis forbundet med langvarig behandling og tilstedeværelse av protesemateriale eller udrenerte abscesser. Når antibiotikaresistente organismer blir oppdaget på sykehuset er det viktig at infeksjonskontrollerende tiltak iverksettes.

Informasjon fra kliniske studier

Studier i pediatrik populasjon:

I en åpen studie ble effekten av linezolid (10 mg/kg hver 8. time) sammenlignet med vankomycin (10-15 mg/kg 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) 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 inneholder hovedsakelig (s)-linezolid, som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivater.

Absorpsjon

Linezolid absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjoner oppnås innen 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet for linezolid (peroral og intravenøs dosering i en «crossover»-studie) er fullstendig (omtrent 100 %). Absorpsjonen påvirkes ikke betydelig av mat, og absorpsjonen fra orale 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. Mengde 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 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 dannelsen av to inaktive åpenringede karboksylsyre-derivater; aminoetoksyeddiksyre-metabolitt (PNU-142300) og hydroksetylglysin-metabolitt (PNU-142586). Hydroksetylglysin-metabolitten

(PNU-142586) er den viktigste humane metabolitten og det antas at denne dannes ved en ikke-enzymatisk prosess. Aminoetoksyeddiksyremetabolitten (PNU-142300) finnes i mindre mengde. Andre mindre viktige inaktive metabolitter er beskrevet.

Eliminasjon

Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett 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 feces, mens omtrent 6 % og 3 % av hver dose kan finnes som henholdsvis PNU-142586 og PNU-142300. Eliminasjonshalveringstiden for linezolid er i gjennomsnitt 5-7 timer.

Ikke-renal clearance utgjør omtrent 65 % av total clearance for 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 eliminasjons halveringstid.

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 hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min). 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 metabolitter etter en enkeltdose 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 som fikk regelmessig dialyse, var maksimal plasmakonsentrasjon av de to viktigste metabolittene etter flere dagers dosering omtrent 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 finnes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Begrensede data indikerer at farmakokinetikken til linezolid, PNU-142300 og PNU-142586 ikke endres 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. Etter som 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).

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 sikker og effektiv doseanbefaling. Etter enkle og gjentatte doser til barn (1 uke til 12 år) indikerte farmakokinetiske studier at linezolid clearance (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 opptil 1 uke øker systemisk clearance av linezolid (basert på kg kroppsvekt) raskt 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 ventrikuloperitoneal 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 oppnådd eller vedlikeholdt i CSF på en konsistent måte. 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 fertiliteten og reproduksjonsevnen hos hannrotter ved eksponeringsnivåer omtrent lik de hos mennesker. Hos kjønnsmodne dyr var disse effektene reversible. Disse effektene gikk imidlertid ikke tilbake hos unge dyr som ble behandlet med linezolid i nesten hele kjønnsmodningsperioden. Hos voksne hannrotter ble det observert unormal spermiemorfologi i testiklene, og hypertrofi og hyperplasi i epitelceller ble observert i bitestiklene. Det så ut til at linezolid påvirket modning av spermatozoer hos rotter. Supplering med testosteron hadde ingen virkning på linezolid-medierte 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 henholdsvis 4 ganger eller tilsvarende som hos mennesker. De samme linezolidkonsentrasjoner 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 svak maternell toksisitet ved eksponeringer lavere enn klinisk eksponering. Det ble sett mild føtal toksisitet, manifestert som redusert fostervekt og redusert beindannelse av sternebrae, redusert overlevelse hos rotteunger og små forsinkelser i utviklingen. Etter parring viste samme avkom tegn på en reversibel doserelatert økning i preimplantasjonstap 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 forventet human eksponering basert på AUC. Artene er kjent for å være følsomme overfor antibiotika.

Linezolid og dets metabolitter utskilles i melk hos diegivende rotter og konsentrasjonene som er sett var høyere enn de sett 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 mild aksonal degenerering i isjiasnerven ved dosering med 80 mg/kg/dag. Det ble også observert minimal degenerering av isjiasnerven ved interim nekroskopi hos 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 er rapportert hos eldre rotter, og funnet 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 sett i lys av den korte varigheten av behandlingen og manglende gentoksiske funn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Maisstivelse

Natriumstivelseglykolat (type A)

Hydroksypropylcellulose (type EF)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (3 mPa.s)

Titandioksid (E 171)

Makrogol 6000

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/PVDC/Aluminium): 10, 20 og 30 filmdrasjerte tabletter, i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10604

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.10.2015

Dato for siste fornyelse: 28.08.2020

10. OPPDATERINGSDATO

13.06.2025

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.dmp.no.