

1. LEGEMIDLETS NAVN

Linezolid Accord 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 2 mg linezolid. Hver 300 ml infusjonspose inneholder 600 mg linezolid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 300 ml inneholder 13,7 g glukose og 114 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Isoton, klar, fargeløs til gul oppløsning, så godt som fri for partikler, med et pH-område på 4,0–5,0 og et osmolaritetsområde på 270–330 mOsmol/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nosokomial pneumoni

Pneumoni ervervet utenfor sykehus

Linezolid Accord 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 følsomme for linezolid. Med i vurderingen om hvorvidt Linezolid Accord er egnet behandling, bør bedømmes ut fra mikrobiologiske prøver eller informasjon om prevalens av resistens 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 Accord 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 Accord er ikke aktivt mot infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener. Til pasienter som har kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner med 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 initieres samtidig.

Linezolid Accord 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 riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Linezolid Accord injeksjonsvæske, oppløsning kan brukes som innledende behandling. Pasienter som begynner behandlingen 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 dosering og behandlingsvarighet for voksne

Behandlingsvarighet avhenger av patogenet, infeksjonssted og infeksjonens alvorlighet, samt pasientens kliniske respons.

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

Den maksimale behandlingsvarigheten er 28 dager. Sikkerhet og effekt av linezolid administrert i perioder utover 28 dager er ikke fastslått (se pkt. 4.4).

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

Doseringsanbefalinger for infusjonsvæsken er som følger:

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 i alderen <18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre:

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance (CL_{CR}) < 30 ml/min):

Ingen dosejustering er nødvendig. Da det er ukjent hvilken klinisk betydning høyere eksponering (opptil 10 ganger) med hovedmetabolittene av linezolid har hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, skal linezolid brukes med spesiell forsiktighet hos disse pasientene, og kun når den forventede terapeutiske nytten antas å oppveie den teoretiske risikoen.

Omtrent 30 % av en dose linezolid fjernes i løpet av 3 timers hemodialyse. Linezolid skal derfor gis etter dialysen 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 det som er sett 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 å administrere linezolid til pasienter som får kontinuerlig ambulant peritoneal dialyse (CAPD) eller annen behandling mot nyresvikt (annet enn hemodialyse).

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig. Det finnes imidlertid kun begrenset klinisk data og bruk av linezolid hos slike pasienter anbefales kun når den forventede nytten antas å oppveie den teoretiske risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Den anbefalte dosen med linezolid bør administreres intravenøst to ganger daglig.

Administrasjonsvei: Til intravenøs bruk.

Infusjonsvæsken bør administreres i løpet av en periode på 30 til 120 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor linezolid 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.

Hvis det ikke finnes muligheter for grundig overvåkning og monitorering av blodtrykk, bør linezolid ikke gis til pasienter med følgende underliggende kliniske tilstander eller samtidig med 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 antidepressiva, serotonin 5-HT₁ reseptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske legemidler (inkludert adrenerge bronkodilatorer, pseudoefedrin og fenylpropanolamin), karkontraherende legemidler (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerge legemidler (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 administrasjon (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppression

Myelosuppresjon (inkludert anemi, leukopeni, pancytopeni og trombocytopeni) har blitt rapportert hos pasienter som har fått linezolid. I tilfeller der utfallet er kjent, økte de påvirkede hematologiske parameterne mot nivåene målt før behandlingsstart når behandlingen med linezolid ble avsluttet. 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 bloddyskrasi enn yngre pasienter. Trombocytopeni kan forekomme 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
- får samtidig behandling med legemidler som kan senke hemoglobinnivået, redusere antall hvite blodceller eller påvirke platetallet eller -funksjonen negativt
- har alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
- behandles med linezolid i mer enn 10–14 dager.

Det anbefales at linezolid administreres til slike pasienter kun når nøye monitorering av hemoglobinnivåer, blodcelletall og platetall 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 håndtering implementeres.

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

I «compassionate use»-studier, ble det rapportert om høyere forekomst av alvorlig anemi hos pasienter som ble behandlet med linezolid utover maksimum anbefalte 28 behandlingsvarighet på 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 behandling med linezolid 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 kateterrelaterte grampositive infeksjoner i sirkulasjonen

I en åpen studie med alvorlig syke pasienter som hadde kateterrelaterte infeksjoner i sirkulasjonen, ble 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-gruppen 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 studielegemiddel. Flere pasienter i linezolid-gruppen fikk påvist gramnegative patogener under studien og døde av infeksjoner forårsaket av gramnegative patogener og polymikrobielle infeksjoner. Hos pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner med samtidig kjent eller mistenkt infeksjon med gramnegative patogener, skal derfor linezolid kun brukes dersom det ikke finnes andre tilgjengelige behandlingsalternativer (se pkt. 4.1). Under slike omstendigheter må behandling mot gramnegative organismer initieres 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 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.

Laktacidose

Laktacidose er rapportert ved bruk av linezolid. Pasienter som får tegn og symptomer på metabolsk acidose, inkludert stadig tilbakevendende kvalme eller oppkast, abdominalsmerter, lavt bikarbonatnivå eller hyperventilering under 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 mitokondrienes proteinsyntese. Bivirkninger som laktacidose, 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 legemidler, inklusive antidepressiva som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og opioider, er rapportert (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av linezolid og serotonerge legemidler er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), med unntak av tilfeller hvor administrering av linezolid og serotonerge legemidler anses som absolutt nødvendig. I slike tilfeller skal pasienten følges nøye for tegn og symptomer på serotonergt syndrom, som kognitiv dysfunksjon, hyperpyreksi, hyperrefleksi og ataksi. Dersom tegn eller

symptomer opptrer, skal legen vurdere å seponere ett av eller begge legemidlene. Dersom det serotonerge legemidlet seponeres, kan seponeringssymptomer opptre.

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 medføre synstap, er rapportert hos pasienter som behandles med linezolid. Disse tilfellene er primært rapportert hos pasienter som behandles i perioder utover maksimalt anbefalte 28 dager.

Alle pasienter bør oppfordres til å rapportere om symptomer på nedsatt syn, slik som endring i synsskarphet, endring i 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 lenger enn de anbefalte 28 dagene.

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 antibakterielle 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.

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 for linezolid administrert til pasienter med underliggende tilstander, og/eller på samtidig behandling med medisiner som kan gi risiko for MAO-hemming. Bruk av linezolid anbefales derfor ikke under slike forhold, med mindre grundig observasjon 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 kliniske studier.

Bruk av antibiotika kan av og til gi overvekst av ikke-følsomme organismer. For eksempel fikk omtrent 3 % av pasientene behandlet med anbefalte linezolid-doser, legemiddelrelatert candidiasis under kliniske studier. 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 morfologi i spermene hos hannrotter ved eksponeringsnivåer lik de som kan forventes hos mennesker. Mulige effekter av linezolid på det humane mannlige reproduksjonssystemet er ikke kjent (se pkt. 5.3).

Kliniske studier

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

Kontrollerte kliniske studier 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.

Hjelpestoffer

Hver ml av oppløsningen inneholder 45,7 mg (dvs. 13,7 g/300 ml) glukose. Dette skal tas i betraktning hos pasienter med diabetes mellitus eller andre tilstander assosiert med glukoseintoleranse.

Dette legemidlet inneholder 114 mg natrium per 300 ml enhet, tilsvarende 5,7 % av WHO's anbefalte daglige maksimumsinntak på 2 g natrium hos en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv hemmer av monoaminoksidase. Det er svært begrensede data fra legemiddelinteraksjonsstudier og på sikkerheten av linezolid ved administrering til pasienter som samtidig behandles med legemidler som kan gi risiko for MAO-hemming. Bruk av linezolid anbefales derfor ikke 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 økt blodtrykk forårsaket av pseudoefedrin og fenylpropanolaminhydroklorid. Samtidig administrasjon av linezolid med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin resulterte i gjennomsnittlig økning i systolisk blodtrykk i størrelsesorden 30–40 mmHg, sammenliknet med 11–15 mmHg økning med linezolid gitt alene, 14–18 mmHg med enten pseudoefedrin eller fenylpropanolamin gitt alene, og 8–11 mmHg med placebo. Tilsvarende studier på pasienter med høyt blodtrykk er ikke blitt utført. Det anbefales at dosen av legemidler med karkontraherende effekt, inkludert dopaminerger legemidler, titreres nøye for å oppnå den ønskede effekt når de gis samtidig med linezolid.

Potensielle serotonerge interaksjoner

Potensiell legemiddelinteraksjonen med deksametorfan ble undersøkt hos friske frivillige. Personene ble gitt deksametorfan (2 doser à 20 mg gitt med 4 timers mellomrom) med eller uten linezolid. Det ble ikke observert symptomer på serotonergt syndrom (forvirring, delirium, rastløshet, skjjelving, rødming, svetting og hyperpyreksi) hos normale personer som har fått linezolid og deksametorfan.

Erfaring etter markedsføring: Det er rapportert ett tilfelle av serotonergt syndrom-liknende symptomer etter inntak av linezolid og deksametorfan. Symptomene gikk tilbake ved seponering av begge legemidlene.

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

Bruk sammen med mat med høyt innhold av tyramin

Det er ikke observert signifikant forhøyet blodtrykk 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 innhold av tyramin (f.eks. modne oster, gjærekstrakter, udestillert alkoholholdig drikke og fermenterte soyabønneprodukter, slik som soyasaus).

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450

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

Rifampicin

Effekten rifampicin har på farmakokinetikken til linezolid er undersøkt hos 16 friske, frivillige, voksne menn, som fikk 600 mg linezolid 2 ganger daglig i 2,5 dager med og uten 600 mg rifampicin 1 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 tillegg av warfarin til behandling med linezolid ved steady state, ble gjennomsnittlig maksimal INR redusert med 10 % og AUC INR redusert med 5 %. Data fra pasienter som har fått warfarin og linezolid samtidig, 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). En potensiell risiko for mennesker er til stede.

Linezolid skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er strengt 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. Amming skal derfor opphøre før og under administrering.

Fertilitet

I dyrestudier forårsaket linezolid nedsatt 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 som nedsatt syn (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) under behandling med linezolid. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom noen av disse symptomene inntreffer.

4.8 Bivirkninger

Tabellen under angir bivirkninger med frekvenser basert på data (uansett årsak) fra kliniske studier, som inkluderte mer enn 2000 voksne pasienter behandlet med anbefalt dose linezolid i inntil 28 dager.

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

Ytterligere bivirkninger rapportert etter at markedsføring er inkludert i tabellen under frekvenskategori «ikke kjent», siden den faktiske frekvensen ikke kan anslås ut i fra 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 i fra tilgjengelige data)

Organklassesystem	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	Frekvens ikke kjent
-------------------	---------------------------------------	--	---	---------------	---------------------

		< 1/100)		(< 1/10 000)	(kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	kandidainfeksjon, oral kandidose, vaginal kandidose, soppinfeksjoner	antibiotikaassosiert kolitt, inkludert pseudomembranøs kolitt*, vaginitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	trombocytopeni*, anemi*†	pancytopeni*, leukopeni*, nøytropeni, eosinofili	sideroblastisk anemi*		myelosuppresjon*
Forstyrrelser i immunsystemet			anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		hyponatremi	laktacidose*		
Psykiatriske lidelser	insomni				
Nevrologiske sykdommer	hodepine, smaksforstyrrelser (metallisk smak), svimmelhet	kramper*, perifer nevropati*, hypestesi, parestesi			serotonergt syndrom**
Øyesykdommer		optisk nevropati*, tåkesyn*	endringer i 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 generaliserte abdominalsmerter, forstoppelse, dyspepsi	pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, munntørrhet, glossitt, løsavføring, stomatitt, misfarging eller funksjonsforstyrrelse av tungen	overfladisk misfarging av tenner		
Sykdommer i lever og galleveier	unormale leverfunksjonstester; økt ASAT,	økt total bilirubin			

	ALAT eller alkalisk fosfatase				
Hud- og underhudssykdommer	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, økt 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> Økt LDH, kreatinkinase, lipase, amylase eller ikke-fastende glukose. Redusert totalprotein, albumin, natrium eller kalsium. Økt eller redusert kalium eller bikarbonat. <u>Hematologi</u> Forhøyet nivå av nøytrofile eller eosinofile. Reduksjon i hemoglobin, hematokrit eller antall røde blodceller. Forhøyet eller redusert platetall eller antall hvite blodceller.	<u>Kjemi</u> Økt natrium eller kalsium. Redusert ikke-fastende glukose. Økt eller redusert klorid <u>Hematologi</u> Økt retikulocyt-tall. 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 under

Følgende bivirkninger av linezolid ble vurdert som alvorlige i sjeldne tilfeller: lokalisert abdominalsmerter, transitorisk iskemisk anfall (TIA) 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 «compassionate use»-program med pasienter med livstruende infeksjoner og underliggende komorbiditet, 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 rapporterte tilfeller 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 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

Intet spesifikt antidot er kjent.

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Følgende informasjon kan imidlertid være nyttig: Støttende behandling anbefales sammen med vedlikehold av den glomerulære filtrasjonen. Omtrent 30 % av en dose linezolid fjernes i løpet av 3 timers hemodialyse, men det finnes ikke tilgjengelig data for eliminering av linezolid ved peritonealdialyse eller hemoperfusjon. De to hovedmetabolittene av linezolid fjernes også til en viss 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.

In vitro postantibiotisk effekt (PAE) av linezolid på *Staphylococcus aureus* var omtrent 2 timer. Målt i dyremodeller var *in vivo* PAE 3,6 timer 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 oversteg MIC (minimum inhibitorisk konsentrasjon) for den infiserende organismen.

Brytningspunkter

Brytningspunktene for "Minimum Inhibitory Concentration" (MIC) etablert av "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) for stafylokokker og enterokokker er følsomme ≤ 4 mg/l og resistente > 4 mg/l. For streptokokker (inkludert *S. pneumoniae*) er brytningspunktene følsomme ≤ 2 mg/l og resistente > 4 mg/l.

MIC-brytningspunkter er følsomme ≤ 2 mg/l og resistente > 4 mg/l. Brytningspunkt 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 spesifikke brytningspunkt ikke er bestemt, og ikke for stammer hvor følsomhetstesting ikke er anbefalt.

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
<u>Følsomme organismer</u> Aerobe grampositive bakterier: <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 Anaerobe grampositive bakterier: <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 er vist for følsomme isolater ved godkjente kliniske indikasjoner

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

Resistens

Kryssresistens

Linezolid's virkningsmekanisme er forskjellig fra de andre antibiotikaklassene. *In vitro*-studier med kliniske isolater (inkludert meticillinresistente stafylokokker, vancomycinresistente 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 det brukes til pasienter med infeksjoner som er vanskelig 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 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 opphav, 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 Accord inneholder hovedsakelig (s)-linezolid som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivater.

Absorpsjon

Linezolid absorberes hurtig og omfattende etter peroral dosering. Toppkonsentrasjoner i plasma 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.

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

I en annen studie som fulgte peroral dosering på 600 mg to ganger daglig til steady-state, ble C_{max} og C_{min} fastsatt til å være henholdsvis 21,2 [5,8] mg/l og 6,15 [2,94] mg/l. Steady-state-tilstander ble oppnådd innen den andre dagen med dosering.

Distribusjon

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

Linezolidkonsentrasjoner er bestemt i ulike 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 ventrikuloperitoneal shunt og hovedsakelig ikke-betente meninger, var forholdet mellom mengden linezolid i cerebrospinalvæsken og 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 dannelse av to inaktive åpenringede karboksylsyrederivater; aminoetoksyeddiksyre-metabolitten (PNU-142300) og hydroksyetylglisin-metabolitten (PNU-142586). Hydroksyetylglisin-metabolitten (PNU-142586) er den dominerende humane metabolitten og det antas at denne dannes ved en ikke-enzymatisk prosess. Aminoetoksyeddiksyre-metabolitten (PNU-142300) forekommer i mindre mengder. Andre mindre inaktive metabolitter er karakterisert.

Eliminasjon

Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, utskilles linezolid primært under steady state-forhold 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 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. Forskjellen i clearance er imidlertid liten og gjenspeiles ikke i tilsynelatende eliminasjonshalveringstid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

Ved nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min) økte eksponeringen for de to hovedmetabolittene av linezolid i plasma 7–8 ganger etter enkeltdoser på 600 mg. Man så 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 det som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos 24 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, hvorav 21 fikk 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 fastslått, da kun begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig (se pkt. 4.2 og 4.4)

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 nedsatt leverfunksjon endrer metabolismen betydelig (se pkt.4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon (< 18 år):

Det er begrensede data på sikkerhet og effekt av linezolid til barn og ungdom (<18 år). Bruk av linezolid i denne aldersgruppen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2). Flere studier er nødvendig for å fastslå sikker og effektiv doseringsanbefaling. Etter enkeltdoser og gjentatte doser til barn (fra 1 uke til 12 år) indikerte farmakokinetiske studier 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 den systemiske clearance av linezolid (basert på kg kroppsvekt) raskt i den første leveuken. Derfor vil 10 mg/kg hver 8. time daglig 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 en eksponering tilsvarende det som observeres hos voksne som får samme dosering.

Hos pediatriske pasienter 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 både enkeltdoseringer eller gjentatt dosering med linezolid. Terapeutiske konsentrasjoner ble ikke konsekvent oppnådd eller vedlikeholdt i CSF. Bruk av linezolid som empirisk behandling av pediatriske pasienter med infeksjoner i sentralnervesystemet er derfor ikke anbefalt.

Eldre:

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 hos kvinner å øke betydelig 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 tilsvarende som hos mennesker. Hos kjønnsmodne dyr var disse effektene reversible. Disse effektene var imidlertid ikke reversible hos unge dyr som ble behandlet med linezolid i nesten hele kjønnsmodningsperioden. Hos voksne hannrotter ble det observert unormal spermie morfologi i testiklene, og epitelialcelle hypertrofi og hyperplasi ble observert i bitestiklene. Det så ut til at linezolid påvirket modning av rottespermatozoer. Supplering med testosteron hadde ingen virkning på linezolidfremkalte 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 reproduksjon hos mus og rotter viste ikke tegn på teratogen effekt ved eksponeringsnivåer på henholdsvis 4 ganger eller tilsvarende som er forventet hos mennesker. De samme linezolidkonsentrasjoner forårsaket imidlertid maternell toksisitet hos mus og var relatert til økt embryodød inkludert totalt tap av kullet, 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 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 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 estimert 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 konsentrasjonene som er sett var høyere enn de sett i maternalt plasma.

Linezolid ga reversibel myelosuppresjon hos rotter og hunder.

Hos rotter som ble administrert peroralt i 6 måneder, ble det også observert ikke-reversibel, minimal til lett aksonal degenerasjon i isjiasnerven ved 80 mg/kg/dag. Det ble også observert minimal degenerasjon av isjiasnerven hos ett hanndyr ved dette dosenivået ved interimistisk nekropsi etter 3 måneder. Det har blitt utført sensitiv morfologisk evaluering av perfusjons-fiksert 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. Noen direkte årsakssammenheng med legemidlet var 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 indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksitet, utover det som er beskrevet i andre avsnitt av denne preparatomtalen. Karsinogenitet/-onkogenisitetsstudier er ikke utført pga. den korte behandlingsvarigheten og manglende gentoksiske funn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glukosemonohydrat
Dinatriumsitrat (E331)
Sitronsyremonohydrat (E330)
Saltsyre (E507) (til pH-justering)
Natriumhydroksid (E524) (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Tilsetningsmidler bør ikke tilsettes i denne oppløsningen. Hvis linezolid skal gis samtidig med andre legemidler, skal hvert legemiddel gis separat iht. deres bruksanvisning. Hvis samme infusjonsslange skal brukes til gjentatt infusjon av flere legemidler, skal slangen skylles før og etter administrasjon av linezolid med en kompatibel infusjonsoppløsning (se pkt. 6.6).

Linezolid Accord er påvist å være fysisk uforlikelig med følgende forbindelser: amfotericin B, klorpromazinhydroklorid, diazepam, pentamidinisetionat, erytromycinlaktobionat, fenytoinnatrium og sulfametoksazol/trimetoprim. I tillegg er det kjemisk uforlikelig med ceftriaxonsonatrium.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter anbrudd: Fra et mikrobiologisk ståsted, med mindre åpningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes øyeblikkelig. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser i bruk.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen inntil legemidlet er klar til bruk for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bruksklare, lateksfrie, polyolefinfilm-infusjonsposer til engangsbruk, i flere lag, forseglet i en folielaminatoverpose. Posen inneholder 300 ml oppløsning og er pakket inn i en eske. Hver eske inneholder 10 infusjonsposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk. Fjern kun overposen når legemidlet er klart til bruk, og se etter små lekkasjer ved å klemme på posen. Skal ikke brukes hvis posen lekker, da steriliteten kan være redusert. Oppløsningen bør undersøkes visuelt før bruk, og kun brukes hvis den er klar og fri for partikler. Posene skal ikke serikobles. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres. Poser som er delvis brukt, må ikke kobles til igjen.

Linezolid Accord er kompatibel med følgende oppløsninger: glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, Ringer-laktat injeksjonsvæske (Hartmanns oppløsning til injeksjon).

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11660

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. januar 2018

Dato for siste fornyelse: 20. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2023