

 19. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Linezolid "Accord", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29247

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Linezolid "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 2 mg linezolid. Hver 300 ml infusionspose indeholder 600 mg linezolid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 300 ml indeholder også 13,7 g glucose og 114 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Isotonisk, klar, farveløs til gul opløsning, praktisk talt fri for partikler.

pH: 4,0 – 5,0

Osmolaritet: 270 - 330 mOsmol/l

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nosokomiel pneumoni

Pneumoni erhvervet uden for sygehus.

Linezolid Accord er indiceret til behandling af voksne med pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomiel pneumoni forårsaget af eller mistænkt for at være forårsaget af følsomme Gram-positive bakterier. Ved afgørelse af hvorvidt linezolid er en passende behandling, bør der tages hensyn til resultaterne af mikrobiologiske tests eller information om resistensprævalensen overfor antibakterielle midler blandt Gram-positive bakterier. (Se pkt. 5.1 vedrørende relevante organismer).

Linezolid har ingen effekt på Gram-negative infektioner. Ved mistanke eller fund af Gram-negative patogener skal der samtidig indledes specifik behandling af disse.

Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (se pkt. 4.4).

Linezolid er kun indiceret til behandling af komplicerede hud- og bløddelsinfektioner hos voksne, når mikrobiologiske test har vist, at infektionen skyldes følsomme Gram-positive bakterier.

Linezolid har ingen effekt på Gram-negative infektioner. Linezolid bør kun anvendes til behandling af patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner med en samtidig kendt eller mulig infektion med Gram-negative bakterier, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4). I disse tilfælde skal der samtidig indledes behandling mod Gram-negative bakterier.

Linezolid bør kun initieres på et hospital og under relevant specialistvejledning, for eksempel en mikrobiolog eller en specialist i infektionssygdomme.

**Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør tages i betragtning.**

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Linezolid Accord kan bruges som initialbehandling. Patienter, som begynder behandlingen med den parenterale lægemiddelform, kan skifte til en oral lægemiddelform, når det er klinisk indiceret. I sådanne tilfælde er dosisjustering ikke nødvendig, da linezolid har en oral biotilgængelighed på cirka 100 %.

*Anbefalet dosering og behandlingsvarighed for voksne*

Behandlingsvarigheden afhænger af patogenet, infektionsstedet, infektionens sværhedsgrad og patientens kliniske respons.

Følgende anbefalede behandlingsvarigheder afspejler de varigheder, der er anvendt i de kliniske forsøg. Kortere behandlingsregimer kan være passende til visse infektionstyper, men er ikke undersøgt i kliniske forsøg.

Den maksimale behandlingsvarighed er 28 dage. Linezolids sikkerhed og effektivitet, når det gives i perioder længere end 28 dage, er ikke fastslået.

Det er ikke nødvendigt at øge den anbefalede dosis eller behandlingsvarighed ved infektioner associeret med samtidig bakteriæmi.

Anbefalet dosering for infusionsvæske er følgende:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner** | **Dosis** | **Behandlingsvarighed** |
| Nosokomiel pneumoni | 600 mg to gange daglig | 10-14 på hinanden følgende dage |
| Pneumoni erhvervet uden for hospital |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 600 mg to gange daglig |

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af linezolid hos børn < 18 år er ikke fastlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke laves nogen anbefaling om en dosering.

*Ældre*: Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Svær nedsat nyrefunktion (dvs. CLCR< 30 ml/min): Dosisjustering er ikke nødvendig. Linezolid bør anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens, og kun når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko, idet det er uvist, hvilken klinisk betydning den højere eksponering (op til 10 gange) for linezolids to primære metabolitter har hos sådanne patienter.

Da cirka 30 % af linezoliddosis fjernes ved 3 timers hæmodialyse, bør linezolid gives efter dialyse hos hæmodialysepatienter. De primære linezolidmetabolitter fjernes til en vis grad ved hæmodialyse, men koncentrationerne af disse metabolitter er stadigt meget højere efter dialyse end de koncentrationer, der ses hos patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens.

Linezolid bør derfor anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens i dialyse, og kun når den forventede fordel vurderes at opveje den teoretiske risiko.

Indtil nu er der ingen erfaring med administration af linezolid til patienter i kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD) eller andre behandlinger for nyresvigt (udover hæmodialyse).

*Nedsat leverfunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig. Der er imidlertid begrænsede kliniske data, og det anbefales, at linezolid kun anvendes til sådanne patienter, når den forventede fordel vurderes at opveje den teoretiske risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

**Administration**:

Den anbefalede linezoliddosering bør administreres intravenøst to gange daglig.

Administration: Intravenøs anvendelse.

Infusionsvæsken bør administreres over en periode på 30 til 120 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Linezolid må ikke anvendes hos patienter, der tager andre lægemidler, der hæmmer monoaminooxidase A eller B (f.eks. phenelzin, isocarboxazid, selegilin, moclobemid), eller inden for to uger efter brug af sådanne lægemidler.

Medmindre der er faciliteter til rådighed til intensiv overvågning og kontrol af blodtrykket, bør linezolid ikke gives til patienter med følgende underliggende kliniske tilstande eller til patienter i samtidig behandling med følgende lægemidler:

* Patienter med ukontrolleret hypertension, fæokromocytom, carcinoid, thyreotoksikose, bipolær depression, skizofrenilignende tilstande, akutte forvirringstilstande.
* Patienter, der tager et eller flere af følgende lægemidler: serotoningenoptagshæmmere (se pkt. 4.4), tricykliske antidepressiva, serotonin 5-HT1 receptoragonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske midler (inklusive adrenerge bronkodilatatorer, pseudoefedrin og phenylpropanolamin), vasopressive midler (f.eks. adrenalin, noradrenalin), dopaminerge midler (f.eks. dopamin, dobutamin), pethidin eller buspiron.

Dyreforsøg indikerer, at linezolid og dets metabolitter kan passere over i modermælken, og amning bør derfor afbrydes før og under behandlingen (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Myelosuppression*

Der er indberettet myelosuppression (inklusive anæmi, leukopeni, pancytopeni og trombocytopeni) hos patienter i behandling med linezolid. I de tilfælde, hvor udfaldet er kendt, steg de påvirkede hæmatologiske parametre til niveauer tæt på de niveauer, der blev set inden behandlingen, når linezolid blev seponeret. Risikoen for disse virkninger synes at være relateret til behandlingsvarigheden. Ældre patienter i behandling med linezolid kan have større risiko for at udvikle bloddyskrasi end yngre patienter. Trombocytopeni kan forekomme hyppigere hos patienter med svær nyreinsufficiens, hvad enten patienten er i dialyse eller ej og hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion. Nøje monitorering af blodtallene anbefales derfor hos patienter, som har eksisterende anæmi, granulocytopeni eller trombocytopeni, hos patienter som får samtidige behandling, der kan nedsætte hæmoglobinniveauerne, sænke blodtallene eller påvirke blodpladetal eller -funktionen negativt, har svær nyreinsufficiens eller moderat till svær nedsat leverfunktion, eller modtager mere end 10-14 dages behandling. Linezolid bør kun gives til sådanne patienter, når nøje monitorering af hæmoglobinniveauerne, blodtal og blodpladetallene er mulig.

Hvis der forekommer signifikant myelosuppression under linezolidbehandling, bør behandlingen stoppes, medmindre det vurderes, at det er absolut nødvendigt at fortsætte behandlingen. I sådanne tilfælde bør intensiv monitorering af blodtallene og passende behandlingsstrategier iværksættes.

Det anbefales yderligere at monitorere alle blodtal (inklusive hæmoglobinniveauer, blodplader samt både total leukocyt- og differentialtælling) ugentligt hos patienter, som får linezolid, uden hensyn til blodtallene ved behandlingsstart.

I "compassionate use"-studier blev der indberettet en højere incidens af alvorlig anæmi hos de patienter, der blev behandlet med linezolid i mere end de maksimalt anbefalede 28 dage. Disse patienter havde oftere brug for blodtransfusioner. Efter markedsføringen er der også indberettet tilfælde af blodtransfusionskrævende anæmi, hvoraf de fleste tilfælde er set hos patienter behandlet med linezolid i længere tid end 28 dage.

Der er indberettet tilfælde af sideroblastisk anæmi efter markedsføringen. Hvor tiden for debut var kendt, havde de fleste patienter fået linezolidbehandling i mere end 28 dage. De fleste patienter kom sig helt eller delvist efter seponering af linezolid med eller uden behandling for deres anæmi.

*Uligevægt i mortaliteten i et klinisk studie med patienter med kateterrelateret sepsis forårsaget af Gram-positive bakterier*

I et open-label studie med alvorligt syge patienter med intravaskulære kateterrelaterede infektioner sås en overdødelighed hos de patienter, der blev behandlet med linezolid, i forhold til vancomycin/dicloxacillin/oxacillin [78/363 (21,5 %) kontra 58/363 (16,0 %)]. Den faktor, der havde størst indflydelse på mortalitetsraten, var status af Gram-positiv infektion ved baseline. Mortalitetsraterne var ensartede hos de patienter, der havde infektioner, der alene var forårsaget af Gram-positive organismer (odds ratio 0,96; 95 % konfidensinterval: 0,58-1,59), men de var signifikant højere (p=0,0162) i linezolidarmen hos de patienter, der havde andre patogener eller ingen patogener ved baseline (odds ratio 2,48; 95 % konfidensinterval: 1,38-4,46). Den største uligevægt sås under behandlingen og inden for 7 dage efter seponering af forsøgslægemidlet. Der var flere patienter i linezolidarmen, der fik Gram-negative patogener under studiet, og som døde af infektioner forårsaget af Gram-negative patogener og polymikrobielle infektioner. Derfor bør linezolid kun anvendes til patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner og påvist eller mulig co-infektion med Gram-negative organismer, hvis der ikke findes andre behandlingsmuligheder (se pkt. 4.1). I disse tilfælde skal der samtidig indledes behandling mod Gram-negative organismer.

*Antibiotika-associeret diarré og colitis*

Der er indberettet antibiotika-associeret diarré og antibiotika-associeret colitis, herunder pseudomembranøs colitis samt diarré associeret med Clostridium difficile ved brug af næsten alle antibiotika, herunder linezolid. Sværhedsgraden kan variere fra mild diarré til fatal colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får alvorlig diarré under eller efter brug af linezolid. Ved mistænkt eller bekræftet antibiotika-associeret diarré eller colitis bør behandling med antibakterielle lægemidler, herunder linezolid, afbrydes, og der bør omgående iværksættes passende terapeutiske tiltag. Lægemidler med hæmmende virkning på peristaltikken er kontraindiceret i denne situation.

*Laktatacidose*

Der er indberettet om laktatacidose ved brug af linezolid. Patienter, der udvikler tegn og symptomer på metabolisk acidose, herunder recidiverende kvalme eller opkastning, mavesmerter, lavt bikarbonatniveau eller hyperventilation under behandling med linezolid, bør straks have medicinsk behandling. Ved laktatacidose bør fordelene ved fortsat linezolidbehandling afvejes mod de potentielle risici.

*Mitokondriel dysfunktion*

Linezolid hæmmer proteinsyntesen i mitokondriet. Som følge af denne hæmning kan der opstå bivirkninger, såsom laktatacidose, anæmi og neuropati (optisk og perifer). Disse bivirkninger ses oftere, når lægemidlet anvendes længere end 28 dage.

*Serotoninsyndrom*

Der er modtaget spontane indberetninger om serotoninsyndrom i forbindelse med samtidig brug af linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er) og opioider (se pkt. 4.5). Derfor er samtidig brug af linezolid og serotonerge midler kontraindiceret (se pkt. 4.3), undtaget i situationer, hvor denne kombination er tvingende nødvendig. I disse tilfælde skal patienten observeres nøje for tegn og symptomer på serotoninsyndrom, f.eks. kognitiv dysfunktion, hyperpyreksi, hyperrefleksi og nedsat koordinationsevne. Hvis der opstår sådanne tegn eller symptomer, bør lægen overveje at seponere enten det ene eller begge midler. Hvis det serotonerge middel seponeres, kan der opstå seponeringssymptomer.

Hyponatriæmi og SIADH

Hyponatriæmi og/eller Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) er blevet indberettet hos nogle patienter, der fik behandling med linezolid. Det anbefales, at natriumniveauet i serum kontrolleres regelmæssigt hos patienter med risiko for hyponatriæmi, såsom ældre patienter samt patienter, der får lægemidler, der kan sænke natriumniveauet i blodet (f.eks. thiazid diuretika, såsom hydrochlorthiazid).

*Perifer og optisk neuropati*

Der er indberettet perifer neuropati samt optisk neuropati og optisk neuritis, der undertiden progredierer til synstab, hos patienter i behandling med linezolid. Disse tilfælde er primært set hos patienter, der blev behandlet i længere tid end de maksimalt anbefalede 28 dage.

Alle patienter bør informeres om at indberette symptomer på synsnedsættelse, såsom ændringer i synsskarpheden, ændret farvesyn, sløret syn eller synsfeltsdefekt. I sådanne tilfælde bør der omgående tages stilling til, om patienten skal henvises til en øjenlæge. Hvis en patient får Linezolid Accord i mere end de anbefalede 28 dage, bør synsfunktionen monitoreres regelmæssigt.

Hvis der opstår perifer eller optisk neuropati, bør fortsat behandling med Linezolid Accord vurderes mod potentielle risici.

Risikoen for neuropati kan være øget, når linezolid anvendes til patienter, der får eller har fået antimykobakteriel-behandling mod tuberkulose.

*Kramper*

Der er rapporteret om kramper hos patienter i behandling med linezolid. De fleste tilfælde er set hos patienter med fortilfælde af krampeanfald eller med risikofaktorer for krampeanfald. Patienter skal opfordres til at oplyse lægen om fortilfælde af kramper.

*Monoaminooxidasehæmmere*

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv monoaminooxidasehæmmer (MAO-hæmmer). Det udviser imidlertid ingen antidepressiv virkning i doser anvendt til antibakteriel behandling. Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og omkring sikkerheden af linezolid hos patienter med underliggende tilstande og/eller i samtidig behandling med lægemidler, som medfører en risiko for MAO-hæmning. Linezolid anbefales derfor ikke i disse tilfælde, medmindre nøje observation og monitorering af patienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.5).

*Tyraminholdig mad*

Patienterne bør advares mod at indtage store mængder af tyraminholdig mad (se pkt. 4.5).

*Superinfektion*

Linezolids påvirkning af normalfloraen er ikke undersøgt i kliniske studier.

Brug af antibiotika kan til tider medføre en overvækst af ikke-følsomme organismer. For eksempel oplevede cirka 3 % af de patienter, der fik de anbefalede linezoliddoser i de kliniske forsøg, lægemiddelrelateret candidiasis. Opstår der superinfektion under behandlingen, bør der tages passende forholdsregler.

*Særlige patientgrupper*

Linezolid bør anvendes med særlig forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens, og kun når den forventede fordel vurderes at opveje den teoretiske risiko (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det anbefales, at linezolid kun gives til patienter med svær leverinsufficiens, når den forventede fordel opvejer den teoretiske risiko (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Nedsat fertilitet*

Linezolid reducerer fertiliteten reversibelt og inducerer abnorm sædmorfologi hos voksne hanrotter ved vævseksponeringsniveauer, der er omtrent sammenlignelige med de niveauer, som forventes hos mennesker. Det vides ikke, om linezolid påvirker mænds reproduktionssystem (se pkt. 5.3).

*Kliniske undersøgelser*

Linezolids sikkerhed og effektivitet, når det gives i længere perioder end 28 dage, er ikke fastslået.

De kontrollerede kliniske studier inkluderede ikke patienter med diabetiske fodlæsioner, decubitus eller iskæmiske læsioner, svære forbrændinger eller koldbrand. Erfaringen med brug af linezolid til sådanne patienter er derfor begrænset.

*Hjælpestoffer*

Opløsningen indeholder 45,7 mg (svarende til 13,7 g/300 ml) glucose pr. ml. Dette bør tages i betragtning hos patienter med diabetes mellitus eller andre tilstande, der er forbundet med glukoseintolerans.

Dette lægemiddel indeholder 114 mg natrium pr. 300 ml enhed, svarende til 5,7 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g. natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Monoaminooxidasehæmmere*

Linezolid er en reversibel ikke-selektiv monoaminooxidasehæmmer (MAO-hæmmer). Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og omkring linezolids sikkerhed, når det gives til patienter samtidig med anden medicin, som kan medføre, at MAO-hæmning er en risiko. Linezolid anbefales derfor ikke i disse tilfælde, medmindre nøje observation og monitorering af patienten er mulig (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Potentielle interaktioner, der kan medføre blodtryksstigning*

Hos normotensive raske frivillige forsøgspersoner øgede linezolid den blodtryksstigning, der blev induceret af pseudoefedrin og phenylpropanolaminhydrochlorid. Samtidig administration af linezolid og enten pseudoefedrin eller phenylpropanolamin resulterede i gennemsnitlige stigninger i systolisk blodtryk i størrelsesordenen 30-40 mmHg, sammenlignet med stigninger på 11-15 mmHg med linezolid alene, 14-18 mmHg med enten pseudoefedrin eller phenylpropanolamin alene og 8-11 mmHg med placebo. Lignende studier er ikke udført hos hypertensive personer. Det anbefales, at dosis af lægemidler, der har vasopressiv virkning, inklusive dopaminerge midler, nøje titreres for at opnå det ønskede respons, når de gives samtidigt med linezolid.

*Potentielle serotonerge interaktioner*

Den potentielle interaktion med dextromethorphan er undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner. Forsøgspersonerne fik dextromethorphan (2 doser af 20 mg med 4 timers mellemrum) med eller uden linezolid. Der sås ingen serotoninsyndromvirkninger (forvirring, delirium, rastløshed, rystelser, rødme, diaforese, hyperpyreksi) hos de raske frivillige, der fik linezolid og dextromethorphan.

Erfaring efter markedsføring: Der er rapporteret om én patient, som oplevede serotoninsyndrom-lignende virkninger under behandling med linezolid og dextromethorphan, som svandt efter seponering af begge lægemidler.

Der er rapporteret om tilfælde af serotoninsyndrom ved klinisk brug af linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva som f.eks. selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er) og opioider. Kombinationen er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Håndteringen af patienter, for hvem behandling med linezolid og serotonerge midler er klinisk påkrævet, er beskrevet i pkt. 4.4.

*Tyraminholdig mad*

Der er ikke set signifikant pressorrespons hos personer, der fik både linezolid og mindre end 100 mg tyramin. Dette tyder på, at det kun er nødvendigt at undgå at indtage store mængder mad og drikke med højt tyraminindhold (f.eks. lagret/mellemlagret ost, gærekstrakter, udestillerede alkoholiske drikke og gærede sojabønneprodukter såsom sojasauce).

*Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450*

Linezolid metaboliseres ikke målbart af cytokrom P450 (CYP)-enzymsystemet, og det hæmmer ikke nogen af de klinisk signifikante humane CYP-isoformer (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ligeledes inducerer linezolid ikke P450-isoenzymer hos rotter. Derfor forventes der ingen CYP450-inducerede lægemiddelinteraktioner med linezolid.

*Rifampicin*

Rifampicins virkning på linezolids farmakokinetik er blevet undersøgt hos 16 raske, frivillige, voksne mænd, der fik linezolid 600 mg 2 gange daglig i 2,5 dage sammen med eller uden rifampicin 600 mg 1 gang daglig i 8 dage. Rifampicin nedsatte linezolids Cmax og AUC med gennemsnitligt henholdsvis 21 % [90 % CI, 15, 27] og 32 % [90 % CI, 27, 37]. Mekanismen bag denne interaktion og dens kliniske betydning kendes ikke.

*Warfarin*

Når warfarin gives sammen med linezolidbehandling ved steady-state, er der en 10 % reduktion i gennemsnitlig maksimal INR ved samtidig administration med en 5 % reduktion i AUC INR. Der er utilstrækkelige data fra patienter, der har fået warfarin og linezolid, til at vurdere den eventuelle kliniske betydning af disse observationer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

Der er begrænset data fra anvendelse af linezolid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er en potentiel risiko for mennesker.

Linezolid bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt, dvs. kun hvis den potentielle fordel er større end den teoretiske risiko.

**Amning**

Dyreforsøg tyder på, at linezolid og dets metabolitter kan passere over i modermælk, og derfor bør amning afbrydes før og under behandlingen.

**Fertilitet**

Linezolid medførte en nedsættelse af fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienten bør advares om risikoen for svimmelhed og symptomer på synsnedsættelse (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) under linezolidbehandling og bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis nogle af disse symptomer forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen herunder viser en oversigt over de bivirkninger, der optrådte med en hyppighed baseret på data fra alle kausaliteter i kliniske forsøg, som omfattede mere end 2.000 voksne patienter, der fik de anbefalede linezoliddoser i op til 28 dage.

De hyppigst rapporterede var diarré (8,9%), hovedpine (4,2%), kvalme (6,9%) og opkastning (4,3%).

De mest almindelige lægemiddelrelaterede bivirkninger, som førte til afbrydelse af behandlingen, var hovedpine, diarré, kvalme og opkastning. Ca. 3 % af patienterne afbrød behandlingen, fordi de fik en lægemiddelrelaterede bivirkning.

Yderligere bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføring, er medtaget i tabellen under hyppigheden "ikke kendt", da den faktiske hyppighed ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data.

Nedenstående bivirkninger er set og indberettet under behandling med linezolid med følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden

(< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden****(<1/10.000)** | **Hyppighed ikke kendt (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svampeinfektioner | Antibiotika-associeret colitis, herunder pseudomembranøs colitis\*, Vaginitis |  |  |  |
| **Blod- og lymfesystem** | Trombocytopeni\*, anæmi\* †  | Pancytopeni\*, leukopeni\*, neutropeni, eosinofili | Sideroblastisk anæmi\* |  | Myelosuppression\* |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaksi |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyponatriæmi | Laktatacidose\* |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Insomnia |  |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine, smagsforstyrrelser (metalsmag), svimmelhed | Kramper\*, perifer neuropati\*, hypæstesi, paræstesi |  |  | Serotoninsyndrom\*\* |
| **Øjne** |  | Optisk neuropati\*, sløret syn\* | Synsfeltsdefekt\* |  | Optisk neuritis\*, synstab\*, ændret synsstyrke\*, ændret farvesyn\*  |
| **Øre og labyrint** |  | Tinnitus |  |  |  |
| **Hjerte** |  | Arytmi (takykardi)  |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Transitorisk iskæmisk anfald, flebitis, tromboflebitis |  |  |  |
| **Mave-tarmkanalen** | Diarré, kvalme, opkastning, lokaliserede eller generelle mavesmerter, forstoppelse, dyspepsi | Pancreatitis, gastritis, abdominal distension, mundtørhed, glossitis, løs afføring, stomatitis, misfarvning af eller lidelse i tungen | Overfladisk misfarvning af tænder |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Abnorme leverfunktionstests; forhøjet ASAT, ALAT eller basisk fosfatase | Forhøjet totalbilirubin |  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus, udslæt | Angioødem, urticaria, bulløs dermatitis, dermatitis, diaforese | Toksisk epidermal nekrolyse#, Stevens-Johnsons syndrom#, allergisk vaskulitis |  | Alopeci |
| **Nyrer og urinveje** | Forøget secarbamid | Nyresvigt, forhøjet kreatinin, polyuri, |  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Vulvovaginal lidelse |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Feber, lokal smerte | Kuldegysninger, træthed, smerte på injektionsstedet, øget tørst |  |  |  |
| **Undersøgelser** | KemiForhøjet LDH, kreatinkinase, lipase, amylase eller ikke-fastende glucose. Nedsat totalprotein, albumin, natrium eller calcium. Forhøjet eller nedsat kalium eller bikarbonat.HæmatologiForhøjet antal neutrofile eller eosinofile leukocytter. Nedsat hæmoglobin, hæmatokrit eller erytrocyttal. Forhøjet eller nedsat trombocyttal eller leukocyttal. | KemiForhøjet natrium eller calcium. Nedsat ikke-fastende glucose. Forhøjet eller nedsat chlorid.HæmatologiForhøjet retikulocyttal.Nedsat neutrofiler. |   |   |   |

\* Se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.3 og 4.5

# Frekvens for disse bivirkninger er estimeret vha. ”The Rule of 3”.

† Se herunder

Følgende bivirkninger ved linezolid blev i sjældne tilfælde anset for at være alvorlige: lokaliserede abdominalsmerter, transitorisk iskæmisk attak (TIA) og hypertension.

† I kontrollerede kliniske studier, hvor linezolid blev givet i op til 28 dage, blev der rapporteret anæmi hos 2,0 % af patienterne. I et "compassionate use"-program hos patienter med livstruende infektioner og underliggende co-morbiditet opstod der anæmi hos 2,5 % (33/1326) af de patienter, der var i behandling med linezolid ≤ 28 dage, sammenlignet med 12,3 % (53/430) af de patienter, som var i behandling med linezolid > 28 dage. Andelen af tilfælde, hvor der blev rapporteret medicinrelateret, alvorlig anæmi, som krævede blodtransfusion, var 9 % (3/33) hos patienter i behandling ≤ 28 dage og 15 % (8/53) hos patienter i behandling > 28 dage.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata fra kliniske studier baseret på mere end 500 pædiatriske patienter (fra fødsel til 17 år) tyder ikke på, at linezolids sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter afviger fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der kendes ingen specifik antidot.

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering. Følgende information kan imidlertid være nyttig:

Understøttende behandling anbefales sammen med opretholdelse af glomerulær filtration. Ca. 30 % af linezoliddosis fjernes efter 3 timers hæmodialyse, men der er ingen data til rådighed vedrørende fjernelse af linezolid ved peritonealdialyse eller hæmoperfusion. De to primære linezolidmetabolitter fjernes også til en vis grad ved hæmodialyse.

Nedsat aktivitet og ataksi var tegn på toksicitet hos rotter efter linezoliddoser på 3000 mg/kg/dag, mens der hos hunde behandlet med 2000 mg/kg/dag sås opkastninger og tremor.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antibiotika, ATC-kode: J 01 XX 08.

***Generelle egenskaber***

Linezolid er et syntetisk antibiotikum, som tilhører en ny klasse antibiotika, oxazolidinonerne. Det har in vitro-aktivitet over for aerobe Gram-positive bakterier og anaerobe mikroorganismer. Linezolid hæmmer selektivt bakterieproteinsyntesen via en unik virkningsmekanisme. Det bindes specifikt til et sted på bakterieribosomet (23S af 50S subunit) og forhindrer dannelsen af et funktionelt 70S-initieringskompleks, som er en essentiel komponent i translationsprocessen.

Linezolids in vitro-postantibiotiske effekt (PAE) på *Staphylococcus aureus* var ca. 2 timer. In vivo-PAE var i dyremodeller 3,6 og 3,9 timer på hhv. *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae*. Det farmakodynamiske nøgleparameter for effekt i dyreforsøg var den tid, som linezolidplasmaniveauet overskred den mindste hæmmende koncentration (MIC) for den inficerende organisme.

***Breakpoints***

MIC-værdier (Minimum Inhibitory Concentration) fastsat af den Europæiske Referencekomité (EUCAST) for stafylokokkerog enterokokker er; følsomme ≤4 mg/l og resistente >4 mg/l. For streptokokker (herunder *S. pnemoniae*), er breakpoints; følsomme ≤2 mg/l og resistente >4 mg/l.

MIC breakpoints for ikke-artsrelaterede organismer er; følsomme ≤2 mg/l og resistente >4 mg/l. Ikke-artsrelaterede breakpoints er overvejende bestemt på basis af farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er ikke afhængige af MIC-fordelingen på specifikke arter. De skal kun bruges for de organismer, som ikke har fået tildelt en specifik grænseværdi, og ikke for de arter, hvor der ikke anbefales følsomhedstest.

***Følsomhed***

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, i særdeleshed ved behandling af alvorlige infektioner. Der bør søges ekspertrådgivning i de tilfælde, hvor den lokale forekomst af resistens gør anvendelse af linezolid ved visse typer af infektion tvivlsom.

|  |
| --- |
| Kategori |
| Følsomme organismer**Gram-positive aerobe bakterier:***Enterococcus faecalis**Enterococcus faecium\***Staphylococcus aureus\**Koagulasenegative stafylokokker*Streptococcus agalactiae\***Streptococcus pneumoniae\***Streptococcus pyogenes\**Gruppe C-streptokokkerGruppe G-streptokokker**Gram-positive anaerobe:***Clostridium perfringens**Peptostreptococcus anaerobius**Peptostreptococcus* arter |
| Resistente organismer*Haemophilus influenzae**Moraxella catarrhalis**Neisseria*spp*.**Enterobacteriaceae**Pseudomonas* spp. |

\* Der er påvist klinisk virkning mod følsomme isolater ved godkendte kliniske indikationer.

Selvom linezolid viser nogen in vitro aktivitet mod *Legionella, Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae*, er der ikke tilstrækkelige data til at demonstrere den kliniske effekt.

***Resistens***

Krydsresistens

Linezolids virkningsmekanisme adskiller sig fra andre antibiotikaklassers. In vitro-studier med kliniske isolater (inklusive methicillinresistente stafylokokker, vancomycinresistente enterokokker samt penicillin- og erythromycinresistente streptokokker) tyder på, at linezolid som regel er aktivt over for organismer, som er resistente over for en eller flere andre antibiotikaklasser.

Resistens over for linezolid er associeret med punktmutationer i 23S rRNA.

Som med andre antibiotika, der anvendes til behandling af vanskelige infektioner og/eller anvendes over lang tid, er der set frembrydende fald i følsomheden over for linezolid. Resistens er set hos enterokokker, *Staphylococcus aureus* og koagulasenegative stafylokokker. Dette er som regel set i forbindelse med forlænget behandlingsvarighed og tilstedeværelse af proteser eller udrænede abscesser. Ved fund af antibiotikaresistente organismer på hospitaler er det vigtigt at lægge vægt på instrukser for infektionskontrol.

***Oplysninger fra kliniske forsøg***

Studier i den pædiatriske population:

I et åbent klinisk studie blev virkningen af linezolid (10 mg/kg hver 8. time) sammenlignet med vancomycin (10-15 mg/kg hver 6.-24. time) til behandling af infektioner, der vides eller mistænkes for at være forårsaget af resistente Gram-positive patogener (inklusive nosokomiel pneumoni, komplicerede hud- og bløddelsinfektioner, kateterrelateret bakteriæmi, bakteriæmi af ukendt årsag og andre infektioner), hos børn fra fødsel til 11 år. De kliniske helbredelsesrater i den klinisk målbare population var henholdsvis 89,3 % (134/150) og 84,5 % (60/71) med linezolid og vancomycin (95 % CI: -4,9, 14,6).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Linezolid Accord indeholder hovedsageligt (s)-linezolid, som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivater.

***Absorption***

Linezolid absorberes hurtigt og i udstrakt grad efter oral dosering.

Maksimale plasmakoncentrationer nås indenfor 2 timer efter dosering.

Den absolutte orale biotilgængelighed af linezolid (oral og intravenøs administration i et crossover-studie) er fuldstændig (cirka 100 %). Absorptionen påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse.

Efter intravenøs dosering af 600 mg 2 gange daglig er plasma linezolid Cmax og Cmin (gennemsnit og [SD]) ved steady-state blevet bestemt til hhv. 15,1 [2,5] mg/l og 3,68 [2,68] mg/l.

I en anden undersøgelse med oral dosering af 600 mg 2 gange daglig til steady state blev Cmax og Cmin bestemt til hhv. 21,2 [5,8] mg/l og 6,15 [2,94] mg/l. Steady state blev opnået på doseringens anden dag.

***Fordeling***

Fordelingsvolumen ved steady-state er gennemsnitligt cirka 40-50 l hos raske voksne og nærmer sig totalvolumen af kropsvæske. Plasmaproteinbindingen er cirka 31 % og er ikke koncentrationsafhængig.

Linezolidkoncentrationen er blevet bestemt i forskellige væsker fra et begrænset antal forsøgsdeltagere i frivillige studier efter gentagen administration. Ratioen for linezolid i spyt og sved i forhold til plasma var hhv. 1,2:1,0 og 0,55:1,0. Ratioen for epitelvæske og alveolærcellevæske i lungen var hhv. 4,5:1,0 og 0,15:1,0 målt ved Cmax ved steady-state. I et lille studie af forsøgsdeltagere med ventrikuloperitoneal shunt og overvejende ikke-inflammerede meninges var ratioen af linezolid i cerebrospinalvæsken i forhold til plasma ved Cmax 0,7:1,0 efter gentagen administration af linezolid.

Biotransformation

Linezolid metaboliseres primært ved oxidation af morpholinringen, hvilket hovedsageligt medfører dannelse af 2 inaktive, åbenringede carboxylsyrederivater: aminotheoxy-eddikesyremetabolitten (PNU-142300) og hydroxyethylglycinmetabolitten (PNU-142586). Hydroxyethylglycinmetabolitten (PNU-142586) er den fremherskende humane metabolit og menes at blive dannet ved en ikke-enzymatisk proces. Aminoethoxyeddikesyremetabolitten (PNU-142300) er mindre udbredt. Der er fundet andre underordnede, inaktive metabolitter.

Elimination

Hos patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens udskilles linezolid i steady-state primært i urinen som PNU-142586 (40 %), moderstof (30 %) og PNU-142300 (10 %). Stort set intet moderstof findes i fæces, hvorimod cirka 6 % og 3 % af hver dosis findes som hhv. PNU-142586 og PNU-142300. Linezolids eliminationshalveringstid er cirka 5-7 timer.

Non-renal clearance står for cirka 65 % af den totale linezolidclearance. Ved øgning af linezoliddosis ses en beskeden grad af non-lineær clearance. Dette ser ud til at skyldes lavere renal og non-renal clearance ved højere linezolidkoncentrationer. Forskellen i clearance er imidlertid lille og afspejles ikke i den tilsyneladende eliminationshalveringstid.

***Særlige populationer***

Nedsat nyrefunktion: Efter enkeltdoser på 600 mg blev der set en 7- til 8 gange stigning i eksponeringen for de to primære linezolidmetabolitter i plasma hos patienter med svær nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min). Der var imidlertid ingen stigning i AUC af moderstoffet. Selvom der sker en vis fjernelse af de primære linezolidmetabolitter ved hæmodialyse, er plasmaniveauerne af metabolitterne efter enkeltdoser på 600 mg stadig væsentligt højere efter dialyse end de niveauer, der ses hos patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens.

Hos 24 patienter med svær nyreinsufficiens, hvoraf 21 var i regelmæssig hæmodialyse, var de maksimale plasmakoncentrationer af de to primære metabolitter efter adskillige dages administration cirka 10 gange højere end de niveauer, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. De maksimale plasmaniveauer af linezolid blev ikke påvirket.

Den kliniske betydning af disse fund er ikke klarlagt, da der for nuværende kun er en begrænset mængde tilgængelige sikkerhedsdata (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion: Begrænsede data indikerer, at farmakokinetikken af linezolid, PNU-142300 og PNU-142586 ikke ændres hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh-klasse A eller B). Linezolids farmakokinetik hos patienter med svær leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh-klasse C) er ikke undersøgt. Da linezolid imidlertid metaboliseres ved en ikke-enzymatisk proces, forventes nedsat leverfunktion ikke at ændre dets metabolisme signifikant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population (<18 år): Der er utilstrækkeligt med data vedrørende linezolids sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år), og derfor anbefales linezolid ikke til denne aldersgruppe (se pkt. 4.2). Yderligere studier er nødvendige for at fastlægge sikre og effektive dosisanbefalinger. Farmakokinetiske studier viste, at linezolids clearance (baseret på kg legemsvægt) efter enkelt og gentagen administration hos børn (i alderen 1 uge til 12 år) var større hos pædiatriske patienter end hos voksne, men den faldt med stigende alder.

Administration af 10 mg/kg hver 8. time til børn mellem 1 uge og 12 år medførte en eksponering, der lå tæt på den eksponering, der blev opnået med 600 mg to gange daglig hos voksne.

Hos nyfødte i alderen op til 1 uge stiger den systemiske clearance af linezolid (baseret på kg legemsvægt) hurtigt i den første leveuge. Derfor vil nyfødte, der har fået 10 mg/kg hver 8. time daglig, have en større systemisk eksponering første dag efter fødslen. Der forventes dog ikke udtalt akkumulation med dette dosisregime i den første leveuge, da clearance øges hastigt i den periode.

Hos unge (12 til 17 år) var farmakokinetikken af linezolid den samme som hos voksne efter en dosis på 600 mg. Derfor vil unge, der daglig får 600 mg hver 12. time, have den samme eksponering som den, der ses hos voksne, der får samme dosis.

Hos pædiatriske patienter med ventrikuloperitoneale shunts, som fik administreret linezolid 10 mg/kg enten hver 12. time eller hver 8. time, sås variable linezolidkoncentrationer i cerebrospinalvæsken (CSF) efter enten enkelt eller gentagen administration af linezolid. Der blev ikke konsekvent opnået eller fastholdt terapeutiske koncentrationer i CSF. Derfor frarådes empirisk behandling af pædiatriske patienter med infektioner i centralnervesystemet.

Ældre: Linezolids farmakokinetik ændres ikke signifikant hos ældre patienter på 65 år og derover.

Kvinder: Kvinder har et lidt mindre fordelingsvolumen end mænd, og den gennemsnitlige clearance er cirka 20 % lavere, når der korrigeres for legemsvægt. Plasmakoncentrationen er højere hos kvinder, og dette kan delvist tilskrives forskelle i legemsvægt. Da linezolids gennemsnitlige halveringstid imidlertid ikke er signifikant forskellig hos mænd og kvinder, forventes plasmakoncentrationerne hos kvinder ikke at stige væsentligt over de niveauer, der er veltolererede, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Linezolid reducerede fertiliteten og reproduktionsevnen hos hanrotter ved eksponeringsniveauer, der var omtrent de samme som dem hos mennesker. Disse virkninger var reversible hos kønsmodne dyr. Hos unge dyr behandlet med linezolid i næsten hele deres seksuelle modningsperiode var disse virkninger imidlertid ikke reversible. Hos voksne hanrotter sås abnorm sædmorfologi i testis og epitelcellehypertrofi og hyperplasi i epididymis. Linezolid påvirkede tilsyneladende modningen af rottespermatozoer. Testosteronsupplement havde ingen effekt på linezolid-medierede fertilitetspåvirkninger. Hypertrofi af bitestiklerne blev ikke observeret hos hunde behandlet i 1 måned, selvom der var tydelige ændringer i vægten af prostata, testikler og bitestikler.

Reproduktionstoksicitetsstudier med mus og rotter viste ikke tegn på teratogen effekt ved eksponeringsniveauer, der var hhv. 4 gange højere end og lig med de forventede eksponeringsniveauer hos mennesker. De samme linezolidkoncentrationer gav maternel toksicitet hos mus og var relateret til øget embryodød inklusive tab af hele kuld, nedsat fostervægt, og en forværring af den normale genetiske prædisponering for sternale variationer hos den observerede musestamme. Hos rotter sås svag maternel toksicitet ved eksponeringer, der var lavere end de forventede kliniske eksponeringer. Der sås mild føtal toksicitet i form af reduceret fostervægt, reduceret ossifikation af sternebrae, reduceret ungeoverlevelse og let forsinkelse af modningsprocessen. Efter parring viste de samme unger tegn på en reversibel dosisrelateret stigning i præimplantationstab med tilsvarende fald i fertiliteten. Hos kaniner sås kun nedsat fostervægt ved maternel toksicitet (kliniske symptomer, reduceret vægttilvækst og fødeindtagelse) ved lave eksponeringsniveauer på 0,06 gange den forventede humane eksponering baseret på AUC. Denne art er kendt for at være følsom over for virkningerne af antibiotika.

Linezolid og dets metabolitter udskilles i mælken hos diegivende rotter, og de fundne koncentrationer var højere end i maternelt plasma.

Linezolid forårsagede reversibel myelosuppression hos rotter og hunde.

Ved oral behandling af rotter med linezolid i doser på 80 mg/kg/dag i 6 måneder observeredes irreversibel, let til mild axonal degenerering af isciasnerven. Minimal degeneration af ischiasnerven sås også hos 1 hanrotte ved samme doseringsniveau i en 3-måneders interim nekropsi. Der udførtes sensitiv morfologisk undersøgelse af perfusionsfikseret væv for at undersøge evidensen af optisk nervedegenerering. Minimal til moderat optisk nervedegenerering sås hos 2 af 3 hanrotter efter 6 måneders administration, men direkte sammenhæng med linezolid var tvivlsom på grund af fundenes akutte natur og asymmetriske udbredelse. Den fundne optiske nervedegenerering var mikroskopisk sammenlignelig med den spontane unilaterale degenerering, der er indberettet hos aldrende rotter, og som kan være en forværring af almindelige underliggende forandringer.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker ud over de risici, der allerede er beskrevet i andre afsnit af dette produktresumé, vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Karcinogenicitets-/onkogenicitetsstudier er ikke udført pga. den korte administrationsvarighed og manglen på genotoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Natriumcitratdihydrat (E331)

Citronsyre, vandfri (E330)

Saltsyre (E507) (til pH justering)

Natriumhydroxid (E524) (til pH justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

I mangel af kompatibilitetsundersøgelser må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Opløsningen bør ikke tilsættes additiver. Hvis linezolid skal gives samtidig med andre lægemidler, bør hvert lægemiddel gives separat i overensstemmelse med brugsanvisningen. Hvis samme infusionssæt skal anvendes til infusion af flere forskellige lægemidler efter hinanden, bør infusionssættet skylles med en kompatibel infusionsopløsning (se pkt. 6.6) før og efter linezolid administration.

Linezolid infusionsvæske, opløsning er fysisk uforligelig med følgende stoffer: amphotericin B, chlorpromazinhydrochlorid, diazepam, pentamidinisethionat, erytromycinlactobionat, phenytoinnatrium og sulfamethoxazol/trimethoprim. Det er desuden kemisk inkompatibelt med ceftriaxonnatrium.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder

Efter åbning: Fra et mikrobielt synspunkt bør produktet anvendes straks, med mindre åbningsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter første åbning af lægemidlet henvises til pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Engangsbrug, klar til brug, latexfri, flerlaget polyolefinfilm infusionsposer forseglet inde i folielaminerede yderposer. Posen indeholder 300 ml opløsning og er pakket i en karton. Hver karton indeholder 10 infusionsposer.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Fjern først yderposen når opløsningen skal tages i brug, og kontroller posen for små lækager ved at klemme fast om posen. Hvis posen lækker, må den ikke anvendes, da den kan være usteril. Opløsningen bør undersøges visuelt før brug, og kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Anvend ikke poserne i serieforbindelse. Ubrugt opløsning skal kasseres. Ubrugt opløsning må ikke anvendes til senere infusion.

Linezolid infusionsvæske er forligelig med følgende opløsninger: Glukose infusionsvæske 5 %, natriumchlorid infusionsvæske 0,9 %, Ringer-lactat injektionsvæske (Hartmans injektionsvæske).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 59558

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 11. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. marts 2024