

 27. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Linezolid "Fresenius Kabi", infusionsvæske, opløsning**

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

 28980

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Linezolid "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg linezolid.

Hver 300 ml infusionspose indeholder 600 mg linezolid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

 Hver 300 ml infusionspose indeholder også 13,7 g glucose og 114 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Infusionsvæske, opløsning

Freeflex poser: Isotonisk, klar, praktisk taget fri for partikler, farveløs til gul opløsning.

KabiPac flasker: Isotonisk, klar, praktisk taget fri for partikler, farveløs til gul eller

let brunlig opløsning.

pH: 4,6-5,0

Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Nosokomiel pneumoni.

Pneumoni erhvervet uden for sygehus.

Linezolid ”Fresenius Kabi” er indiceret til behandling af 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 ”Fresenius Kabi” er en passende behandling, bør der tages hensyn til resultaterne af mikrobiologiske test eller information om resistensprævalensen over for antibakterielle midler blandt Gram-positive bakterier (se pkt. 5.1 vedrørende relevante organismer).

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

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

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

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

Linezolidbehandling bør kun initieres på hospital og efter relevant specialistvejledning af for eksempel en mikrobiolog eller specialist i infektionssygdomme.

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

**4.2 Dosering og administration**

 Linezolid ”Fresenius Kabi” 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning, 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 ca. 100 %.

Anbefalet dosering og behandlingsvarighed for voksne

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

Følgende anbefalede behandlingsvarigheder reflekterer de, 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. Sikkerhed og effektivitet af linezolid, når det gives i perioder længere end 28 dage, er ikke fastlagt (se pkt. 4.4).

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

Anbefalet dosering for infusionsvæske, opløsning er som følger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner** | **Dosering** | **Behandlingsvarighed** |
| Nosokomiel pneumoni. | 600 mg to gange daglig | 10-14 sammenhængende dage |
| Pneumoni erhvervet uden for sygehus. | 600 mg to gange daglig | 10-14 sammenhængende dage |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 600 mg to gange daglig | 10-14 sammenhængende dage |

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af linezolid hos børn i alderen (<18 år) er ikke klarlagt. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke laves nogen dosisanbefalinger.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Svært nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance (CLCR)< 30 ml/min)

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Linezolid bør anvendes med særlig forsigtighed til disse patienter, og kun når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko, da den kliniske betydning af den højere eksponering (op til 10 gange) af de to primære metabolitter af linezolid hos patienter med svær nyreinsufficiens ikke kendes.

Da ca. 30 % af linezoliddosis fjernes ved 3 timers hæmodialyse, bør linezolid gives efter dialyse hos patienter, der får sådan en behandling. De primære metabolitter af linezolid fjernes til en vis grad ved hæmodialyse, men koncentrationen af disse metabolitter er stadig meget højere efter dialyse end koncentrationen 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 er større end den teoretiske risiko.

Indtil nu er der ingen erfaring med administration af linezolid til patienter i kontinuerlig ambulant peritoneal dialyse (CAPD) eller alternative behandlinger for nyresvigt (ud over hæmodialyse).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig. Der er imidlertid begrænsede kliniske data, og det anbefales, at linezolid kun bør anvendes til disse patienter, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

**Administration**

Den anbefalede dosis af linezolid bør administreres intravenøst to gange daglig.

Administrationsvej: Intravenøs brug.

Infusionsvæske, opløsning 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 bør ikke bruges af patienter, der anvender lægemidler, som hæmmer monoaminoxidase 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 en intensiv overvågning og kontrol af blodtrykket, bør linezolid ikke gives til patienter med følgende underliggende kliniske tilstande eller til patienter i samtidig medicinsk behandling med følgende lægemiddelstoffer:

- Patienter med ukontrolleret hypertension, fæokromocytom, carcinoid, thyreotoksikose, bipolar depression, skizoaffektive lidelser, akutte forvirringstilstande.

* Patienter, der bruger ét 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

Myelosuppression (inklusive anæmi, leukopeni, pancytopeni og trombocytopeni) er set hos patienter i behandling med linezolid. I de tilfælde, hvor udfaldet er kendt, steg de påvirkede hæmatologiske parametre op til niveauer fra før påbegyndt behandling, når behandlingen med linezolid blev afbrudt. Risikoen ved disse virkninger synes relateret til behandlingsvarigheden. Ældre patienter, der behandles med linezolid, kan have større risiko for at blive ramt af bloddyskrasi end yngre patienter. Trombocytopeni kan forekomme hyppigere hos patienter med svær nyreinsufficiens, hvad enten patienten er i dialyse eller ej. Nøje monitorering af blodtallene anbefales derfor hos patienter, som:

* har eksisterende anæmi, granulocytopeni eller trombocytopeni
* som får samtidig behandling, der kan nedsætte hæmoglobinniveauerne, sænke blodværdierne eller påvirke blodpladetal eller -funktion negativt
* har svær nyreinsufficiens
* modtager mere end 10-14 dages behandling.

Linezolid bør kun gives til sådanne patienter, når nøje monitorering af hæmoglobinniveau, blodværdier og blodpladetælling er mulig.

Hvis signifikant myelosuppression forekommer under behandling med linezolid, bør behandlingen seponeres, medmindre det vurderes, at det er absolut nødvendigt at fortsætte behandlingen. I sådanne tilfælde bør intensiv monitorering af blodværdier og passende behandlingsstrategier iværksættes.

Det anbefales yderligere at monitorere alle blodværdier (inklusive hæmoglobinniveauer, blodplader samt både total og differentierede antal leukocytter) ugentligt hos patienter, som får linezolid uanset blodværdier ved behandlingsstart.

I ”compassionate use”-studier er der set en højere incidens af alvorlig anæmi hos patienter, der er i behandling med linezolid længere end de maksimalt anbefalede 28 dage. Disse patienter har oftere brug for blodtransfusion. Efter markedsføring er der også set tilfælde af blodtransfusionskrævende anæmi, hvoraf de fleste tilfælde er set hos patienter behandlet med linezolid i længere tid end 28 dage.

Efter markedsføring er der indberettet tilfælde af sideroblastisk anæmi. I de tilfælde, hvor starttidspunktet var kendt, havde de fleste patienter modtaget behandling med linezolid i mere end 28 dage. De fleste patienter kom sig helt eller delvist efter seponering af linezolid med eller uden behandling for deres anæmi.

Forskel i dødeligheden i et klinisk studie med patienter med kateterrelaterede Gram-positive infektioner i blodet

I et åbent studie med alvorligt syge patienter med intravaskulære kateterrelaterede infektioner, sås en overdødelighed hos patienter behandlet med linezolid i forhold til patienter behandlet med vancomycin/dicloxacillin/oxacillin [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Den faktor, der havde størst indflydelse på dødeligheden, var status af Gram-positiv infektion ved baseline. Der sås samme dødelighed hos patienter med rene Gram-positive bakterieinfektioner (odds ratio 0,96; 95 % konfidensinterval: 0,58-1,59), men signifikant højere dødelighed (p=0,0162) i linezolid gruppen hos patienter med enten andre patogener eller ingen patogener ved baseline (odds ratio 2,48; 95 % konfidensinterval: 1,38-4,46). Den største forskel sås under behandling og inden for 7 dage efter ophør med behandlingen. Flere patienter i linezolidgruppen fik Gram-negative patogener under studiet og døde af infektioner med Gram-negative patogener og polymikrobielle infektioner. Derfor bør linezolid kun anvendes til patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner med en samtidig kendt eller mulig infektion med Gram-negative organismer, hvis der ikke findes andre behandlingsmuligheder (se pkt. 4.1). I disse tilfælde skal der samtidigt indledes behandling mod Gram-negative organismer.

Antibiotika-associeret diaré og colitis

Der er set antibiotika-associeret diaré og antibiotika-associeret colitis, herunder pseudomembranøs colitis samt diaré associeret med *Clostridiodes difficile*, ved brug af næsten alle antibiotika, herunder linezolid. Sværhedsgraden kan variere fra mild diaré til fatal colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får kraftig diaré under eller efter brug af linezolid. Ved mistænkt eller bekræftet antibiotika-associeret diaré eller colitis, skal behandling med antibakterielle lægemidler, herunder linezolid, afbrydes, og tilstrækkelige terapeutiske forholdsregler skal straks initieres. Lægemidler med hæmmende virkning på peristaltikken er kontraindiceret i denne situation.

Laktacidose

Der er set laktacidose 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 få medicinsk behandling. Hvis laktacidose forekommer, skal fordelene ved fortsat brug af linezolid afvejes mod de potentielle risici.

Mitokondriel dysfunktion

Linezolid hæmmer mitokondriel proteinsyntese. Bivirkninger, såsom laktacidose, anæmi og neuropati (optisk og perifer), kan forekomme som resultat af denne hæmning. Dette er mere almindeligt, når lægemidlet anvendes i længere tid end 28 dage.

Serotoninsyndrom

Der er indberettet spontane tilfælde af serotoninsyndrom i forbindelse med samtidig brug af linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva som selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og opioider (se pkt. 4.5). Derfor er samtidig brug af linezolid og serotonerge midler kontraindiceret (se pkt. 4.3), undtaget 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 disse tegn og symptomer opstår, bør lægen overveje at seponere enten den ene eller den anden behandling; hvis den samtidige behandling med serotonergt middel seponeres, kan der opstå seponeringssymptomer.

Hyponatriæmi og SIADH

Hyponatriæmi og/eller *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* (SIADH), er observeret hos nogle patienter behandlet med linezolid. Det anbefales, at serumnatrium monitoreres regelmæssigt hos patienter med risiko for hyponatriæmi, herunder ældre patienter eller patienter, der tager medicin, der kan nedsætte serumnatrium (f.eks. thiazid diuretika, herunder hydrochlorthiazid).

Perifer og optisk neuropati

Perifer neuropati så vel som optisk neuropati og optisk neuritis undertiden med progression til synstab, er set hos patienter behandlet med linezolid. Disse tilfælde er primært set hos patienter, der er i behandling i længere tid end de maksimalt anbefalede 28 dage.

Alle patienter bør informeres om at rapportere symptomer på svækkelse af synet, såsom ændring af synets skarphed, ændret farvesyn, sløret syn eller synsfeltdefekt. I sådanne tilfælde anbefales øjeblikkelig vurdering af, om henvisning til øjenlæge er nødvendig. Hvis patienterne får Linezolid "Fresenius Kabi" i mere end de anbefalede 28 dage, bør synsfunktionen monitoreres regelmæssigt.

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

Der kan være en øget risiko for neuropati, når linezolid anvendes til patienter, der samtidigt tager eller som kort tid inden har taget antimycobakterielle lægemidler til behandling af tuberkulose.

Kramper

Kramper er rapporteret hos patienter i behandling med linezolid. De fleste tilfælde sås hos patienter med fortilfælde af krampeanfald eller med risikofaktorer for krampeanfald. Patienter skal opfordres til at oplyse deres læge om fortilfælde af kramper.

Monoaminoxidasehæmmere

Linezolid er en reversibel, ikke-selektiv monoaminoxidasehæmmer (MAOI). Det udviser imidlertid ingen antidepressiv virkning i doser anvendt til antibakteriel behandling. Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og omkring sikkerheden af linezolid givet til patienter med underliggende tilstande og/eller i samtidig medicinsk behandling, som medfører, 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 4.5).

Brug med tyraminholdig mad

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

Superinfektion

Virkningen af linezolidbehandling på normalfloraen er ikke blevet evalueret i de kliniske forsøg.

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

Særlige patientgrupper

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

Det anbefales, at linezolid kun bør anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, når den forventede fordel er større end den teoretiske risiko (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat fertilitet

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

Kliniske studier

Sikkerhed og effektivitet af linezolid, når det gives i perioder længere end 28 dage, er ikke fastslået.

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

Hjælpestoffer

Glucose

1 ml opløsning indeholder 45,7 mg (dvs. 13,7 g/300 ml) glucose. Dette bør der tages højde for ved patienter med diabetes mellitus eller andre sygdomme forbundet med glucoseintolerans.

Natrium

1 ml opløsning indeholder også 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrium svarende til 0,02 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Natriumindholdet bør tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

Linezolid infusionsvæske kan derudover fortyndes med natriumholdige opløsninger (se pkt. 4.2, 6.2 og 6.6) og dette bør tages i betragtning med hensyn til den samlede mængde natrium, som patienten får fra alle kilder.

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

 Monoaminoxidasehæmmere

Linezolid er en reversibel ikke-selektiv monoaminoxidasehæmmer (MAOI). Der er meget begrænsede data fra lægemiddelinteraktionsstudier og om linezolids sikkerhed, når det gives til patienter samtidig med anden medicin, som kan medføre, at MAO-hæmning er en risiko. Brug af 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 øger blodtrykket

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 11-15 mmHg stigninger 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. Personerne fik dextromethorphan (2 doser á 20 mg med 4 timers mellemrum) med eller uden linezolid. Der sås ingen serotoninsyndromvirkninger (forvirring, delirium, rastløshed, rystelser, rødme, diaforese, hyperpyreksi) hos normale personer, der fik linezolid og dextromethorphan.

Erfaring efter markedsføring: Der er set ét tilfælde hos en patient, som oplevede serotoninsyndrom-lignende virkninger under indtagelse af linezolid og dextromethorphan, som svandt efter afbrydelse af begge behandlinger.

Under klinisk brug er der set tilfælde af serotoninsyndrom ved samtidig behandling med linezolid og serotonerge midler, herunder antidepressiva f.eks. selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) 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.

Brug med 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 overdrevne mængder mad og drikke med højt tyraminindhold (f.eks. gammelost/moden 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 ingen CYP450-inducerede lægemiddelinteraktioner med linezolid.

Rifampicin

Rifampicins virkning på linezolids farmakokinetik er blevet undersøgt hos 16 raske, frivillige mænd, der fik linezolid 600 mg 2 gange daglig i 2,5 dag sammen med eller uden rifampicin 600 mg 1 gang daglig i 8 dage. Rifampicin nedsatte linezolid Cmax og AUC med gennemsnitlig 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 tilgængelige angående 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 findes begrænset data fra brug 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. den potentielle fordel er større end den teoretiske risiko.

Amning

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

Fertilitet

Linezolid har medført reduceret fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

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

 Ikke mærkning.

Patienten bør advares mod risikoen for svimmelhed eller symptomer på synsforstyrrelser (som beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8) under behandlingen med linezolid og bør rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis nogle af disse symptomer forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen herunder viser en oversigt over bivirkninger med en hyppighed baseret på alle kausalitetsdata fra kliniske studier, som omfattede mere end 6.000 voksne patienter, der fik de anbefalede linezoliddoser i op til 28 dage.

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

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

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

Følgende bivirkninger er set og indberettet under behandling med linezolid i 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).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **System organ klasse** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ-****rende data)**  |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svampeinfektioner | Antibiotika-associeret colitis, inklusive pseudomembra-nøs colitis\*, vaginitis |  |  |
| **Blod og lymfesystem** | Trombocytopeni\*,anæmi\* † | Pancytopeni\*leukopeni\*, neutropeni, eosinofili\* | Sideroblastisk anæmi\* | Myelosuppression\* |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaksi |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyponatriæmi | Laktacidose\* |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Søvnløshed |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine, smagsforstyrrelser (metalsmag), svimmelhed | Kramper\*, perifer neuropati\*, hypoæstesi, paræstesi |  | Serotoninsyn-drom\*\*  |
| **Øjne** |  | Optisk neuropati\*, sløret syn\* | Ændringer i synsfeltdefekt\* | optisk neuritis\*, synstab\*, ændringer i skarpsyn\*, ændringer i farvesyn\* |
| **Øre og labyrint** |  | Tinnitus |  |  |
| **Hjerte** |  | Arytmi (takykardi) |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Transitorisk iskæmisk anfald,flebitis, tromboflebitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diaré, kvalme, opkastning, lokaliserede eller generelle mavesmerter, forstoppelse, dyspepsi | Pancreatitis, gastritis, abdominal distention, mundtørhed, glossitis, løs afføring, stomatitis, misfarvning af eller lidelser i tungen | Overfladisk misfarvning af tænder |  |
| **Lever og galdeveje** | Abnorme leverfunktionstest; forhøjet ASAT, ALAT og basisk phosphatase | 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 BUN | Nyresvigt, polyuri, forhøjet kreatin |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Vulvovaginale lidelser |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** | Feber, lokal smerte | Kuldegysninger, træthed, smerte på injektions-stedet, øget tørst |  |  |
| **Undersøgelser** | Kemisk Forhøjet LDH, kreatinkinase, lipase, amylase og ikke-fastende glucoseNedsat totalprotein, albumin, natrium eller calciumForhøjet eller nedsat kalium eller bikarbonatHæmatologiskForhøjet antal neutrofiler eller eosinofilerNedsat hæmoglobin, hæmatokrit eller antal røde blodlegemer. Forhøjet eller nedsat antal blodplader eller antal hvide blodlegemer | KemiskForhøjet natrium eller calciumNedsat ikke-fastende glucoseForhøjet eller nedsat chloridHæmatologiskForhøjet retikulocyttalNedsat antal neutrofiler |  |  |

\* Se pkt. 4.4

\*\* Se pkt. 4.3 og 4.5

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

† Se nedenfor

Følgende bivirkninger af linezolid var at betragte som alvorlige i sjældne tilfælde: lokaliserede mavesmerter, 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 patienterne, der var i behandling med linezolid ≤ 28 dage, sammenlignet med 12,3 % (53/430) af patienterne, 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 for pædiatriske patienter afviger fra sikkerhedsprofilen for 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. Sundhedspersoner 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 indberettet tilfælde af overdosering. Dog kan følgende information være nyttig:

Understøttende behandling anbefales sammen med opretholdelse af glomerulær filtration. Ca. 30 % af en linezoliddosis fjernes i løbet af 3 timers hæmodialyse, men der er ingen tilgængelige data for fjernelse af linezolid ved peritoneal dialyse eller hæmoperfusion. De to primære metabolitter af linezolid fjernes også til en vis grad ved hæmodialyse.

Nedsat aktivitet og ataksi var tegn på toksicitet hos rotter efter doser af linezolid på 3000 mg/kg/dag, mens der hos hunde behandlet med 2.000 mg/kg/dag sås opkastninger og tremor.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre antibiotika. ATC-kode: J 01 XX 08.

Generelle egenskaber

Linezolid er et syntetisk antibakterielt stof, som tilhører en ny klasse antimikrobielle lægemidler, 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 for hhv. *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae*. Den farmakodynamiske nøgleparameter for effektivitet 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 Reference Komité (EUCAST) er følgende:

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Følsomhed | Resistens  |
| *Bacillus spp. med undtagelse af B. anthracis* | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| *Corynebactierium spp.* | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| *Staphylococcus* spp. | ≤ 4 mg/l | >4 mg/l |
| *Enterococcus* spp. | ≤ 4 mg/l | >4 mg/l |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C and G\* | ≤ 2 mg/l | >2 mg/l |
| *Streptococcus* *pneumoniae* | ≤ 2 mg/l | >2 mg/l |
| Non-species relaterede breakpoints  | ≤ 2 mg/l | >2 mg/l |

*\*Ikke-følsomme isolater er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikation og resultat af antimikrobiel følsomheds- test for sådanne isolater skal bekræftes og isolatet skal sendes til et referencelaboratorium.*

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 lokal forekomst af resistens gør anvendelse af lægemiddelstoffet ved visse typer af infektioner tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Kategori** |
| **Følsomme organismer** |
| **Gram-positive aerobe***Enterococcus faecalis**Enterococcus faecium\***Staphylococcus aureus* \*Coagulase negative 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*-arter*Enterobacteriaceae* *Pseudomonas*-arter |

\* Der er vist klinisk effekt for følsomme isolater ved godkendte kliniske indikationer.

Selvom linezolid viser nogen *in vitro*-aktivitet mod *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* og M*ycoplasma pneumonia,* 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 methicillin-resistente stafylokokker, vancomycin-resistente enterokokker samt penicillin- og erythromycin-resistente 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 punktmutation i 23S rRNA.

Som dokumenteret for andre antibiotika, der anvendes til behandling af vanskelige infektioner og/eller anvendes over lang tid, er der set alvorligt fald i følsomheden over for linezolid. Resistens over for linezolid er set hos enterokokker, Staphylococcus aureus og koagulase-negative stafylokokker. Dette relateres generelt til 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.

Information fra kliniske studier

*Studier i den pædiatriske population*

I et åbent klinisk studie blev effekten af linezolid (10 mg/kg hver 8. time) sammenlignet med vancomycin (10-15 mg/kg hver 6.-24. time) i behandling af infektioner forårsaget af mistænkte eller bekræftet 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. Klinisk helbredelsesrate i den målbare del af populationen var henholdsvis 89,3 % (134/150) og 84,5 % (60/71) for hhv. linezolid og vancomycin (95 % CI: -4,9, 14,6).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Linezolid "Fresenius Kabi" indeholder hovedsageligt (*S*)-linezolid, som er biologisk aktivt og metaboliseres til dannelse af inaktive derivater.

Absorption

Linezolid absorberes hurtigt og i udstrakt grad efter oral dosering. Maksimal plasmakoncentration nås inden for 2 timer efter dosering. Den absolutte orale biotilgængelighed af linezolid (oral og intravenøs dosering i et overkrydsningsstudie) er fuldstændig (ca. 100 %). Absorptionen påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse, og absorptionen for den orale suspension er sammenlignelig med, hvad der gælder for de filmovertrukne tabletter.

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 to 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 på ca. 40-50 l hos raske voksne og nærmer sig total volumen af kropsvæske. Plasmaproteinbinding er ca. 31 % og er ikke koncentrationsafhængig.

Linezolidkoncentrationerne er blevet bestemt i forskellige væsker fra et begrænset antal frivillige personer i undersøgelser efter gentagen dosering. 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 steady-state Cmax. I et lille studie af forsøgspersoner med ventrikel-peritoneal shunt og ikke-inflammerede meninges var linezolidratioen i cerebrospinalvæsken i forhold til plasma ved Cmax 0,7:1,0 efter gentagen linezoliddosering.

Biotransformation

Linezolid metaboliseres primært ved oxidation af morpholinringen, hvilket hovedsageligt medfører dannelse af 2 inaktive åben-ring carboxylsyrederivater: aminoethoxyeddikesyremetabolitten (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. Andre mindre inaktive metabolitter er blevet karakteriseret.

Elimination

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

Non-renal clearance står for ca. 65 % af den totale linezolidclearance. Ved øgede doser af linezolid 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 reflekteres ikke i eliminationshalveringstiden.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Efter enkeltdoser på 600 mg ses en 7-8 gange forøgelse i eksponering over for de to primære linezolidmetabolitter i plasma hos patienter med svær nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance <30 ml/min). Der var imidlertid ingen stigning i linezolids AUC. Selvom der sker en vis fjernelse af de primære linezolidmetabolitter ved hæmodialyse, er metabolitplasmaniveauerne efter de enkelte 600 mg doser stadig væsentlig højere efter dialyse end niveauerne observeret hos patienter med normal nyrefunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens.

Hos 24 patienter med svær nyreinsufficiens, hvoraf 21 var i regelmæssig hæmodialyse, var maksimal plasmakoncentration for de to primære metabolitter efter adskillige dages dosering ca. 10 gange så høj som de, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. Maksimalt linezolidplasmaniveau blev ikke påvirket.

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

*Nedsat leverfunktion*

Begrænsede data indikerer, at farmakokinetikken for 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 mht. linezolids sikkerhed og effekt 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 doser. Farmakokinetiske studier indikerer, at efter enkle og multiple doser til børn (1 uge til 12 år) var linezolids clearance (baseret på kg legemsvægt) større hos pædiatriske patienter end hos voksne, men den faldt med stigende alder.

Administration af 10 mg/kg hver 8. time daglig til børn mellem 1 uge og 12 år gamle medførte en eksponering svarende omtrent til, hvad der blev opnået ved 600 mg to gange daglig til voksne.

Linezolids systemiske clearance (baseret på kg legemsvægt) hos neonatale op til 1 uge gamle øges hastigt i den første leveuge. Derfor vil neonatale, der har fået 10 mg/kg hver 8. time daglig, have en større systemisk eksponering første dag efter fødslen. Men alt for stor ophobning forventes ikke med denne dosering i den første leveuge, da clearance hastigt øges i den periode.

Efter en 600 mg dosis er linezolids farmakokinetik ens hos unge (12-17 år) og voksne. Derfor vil unge, der daglig får 600 mg hver 12. time, have den samme eksponering, som 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 multipel dosis af linezolid. Konstante terapeutiske koncentrationer i CSF kunne ikke opnås eller opretholdes. Brug af linezolid til empirisk behandling af pædiatriske patienter med infektioner i centralnervesystemet anbefales derfor ikke.

*Ældre*

Linezolids farmakokinetik ændres ikke signifikant hos ældre patienter på 65 år og over.

*Kvinder*

Kvinder har et lidt mindre fordelingsvolumen end mænd, og gennemsnitlig clearance reduceres med ca. 20 %, når den korrigeres for legemsvægt. Plasmakoncentrationerne er højere hos kvinder, og dette kan delvis skyldes forskelle i legemsvægt. Da linezolids gennemsnitlige halveringstid imidlertid ikke er signifikant forskellig hos mænd og kvinder, forventes plasmakoncentrationer 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 reproduktiviteten hos hanrotter ved eksponeringsniveauer på ca. samme størrelse som hos mennesker. Disse virkninger var reversible hos kønsmodne dyr. Hos ikke kønsmodne dyr behandlet med linezolid i omtrent hele deres seksuelle modningsperiode var disse virkninger imidlertid ikke reversible. Hos voksne hanrotter sås abnorm sædmorfologi i testiklerne samt hypertrofi og hyperplasi af epitelceller i bitestiklerne. Linezolid syntes at påvirke modningen af spermatozoer hos rotter. 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 på hhv. 4 gange eller de samme som hos mennesker. De samme linezolidkoncentrationer gav maternel toksicitet hos mus og var relateret til øget fosterdød inklusive tab af hele kuld, nedsat fostervægt, og en forværring af den normale genetiske tilbøjelighed for variation af sternum hos den observerede musestamme. Hos rotter sås svag maternel toksicitet ved eksponering, der var lavere end de kliniske eksponeringer. Der sås mild føtal toksicitet i form af reduceret fostervægt, reduceret ossifikation af sternum, 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 maternal toksicitet (kliniske symptomer, reduceret vægttilvækst og fødeindtagelse) ved lave eksponeringsdoser 0,06 gange den forventede humane eksponering baseret på AUC. Denne art er kendt for at være følsom for 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 iskiasnerven. Minimal degenerering af iskiasnerven 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. Let til moderat optisk nervedegenerering sås hos 2 af 3 hanrotter efter 6 måneders dosering, men direkte sammenhæng med lægemidlet var tvivlsom på grund af fundenes akutte natur og asymmetriske udbredelse. Den fundne optiske nervedegenerering var mikroskopisk sammenlignelig med den spontane unilaterale optiske nervedegenerering, som ses hos ældre rotter og som kan være en forværring af almindeligt forekommende tilstande.

Prækliniske data baseret på konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet viste ikke speciel risiko for mennesker ud over de, der er beskrevet i andre afsnit af dette produktresumé. Carcinogenicitet/onkogenicitetsstudier er ikke udført pga. den korte doseringsvarighed og mangel på genotoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Natriumcitrat

Citronsyre

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Additiver må ikke tilsættes til denne opløsning.

Hvis linezolid skal indgives samtidig med andre lægemidler, skal hvert lægemiddel indgives separat i overensstemmelse med det pågældende lægemiddels brugsvejledning. Hvis samme intravenøse slange skal anvendes til sekventiel infusion af flere lægemidler, skal slangen ligeledes skylles inden og efter administration af linezolid med en forligelig infusionsopløsning (se pkt. 6.6).

Linezolid "Fresenius Kabi" infusionsvæske, opløsning er fysisk uforligelig med følgende stoffer: Amfotericin B, chlorpromazinhydrochlorid, diazepam, pentamidinisethionat, erythromycinlactobionat, phenytoinnatrium og sulfamethoxazol/trimethoprim. Derudover er det kemisk uforligeligt med ceftriaxonnatrium.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

Kemisk og fysisk i-brug stabilitet er eftervist i 24 timer ved 2-8 °C og ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, med mindre at åbningsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.

Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er i-brug opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Freeflex pose: Opbevares i den originale emballage (yderpose og karton) for at beskytte mod lys, indtil dette skal anvendes.

Kabipac flaske: Opbevare flasken i den ydre æske for at beskytte mod lys, indtil den skal anvendes.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Linzolid Fresenius Kabi, 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning er enten pakket i:

Engangs-, klar-til brug, latexfri multilags polyolefin Freeflex infusionspose

forseglet i en folielaminat yderpose (polyester/polypropylen aluminium film).

eller

Lavdensitets polyethylen flasker (Kabipac) lukket med en hætte indeholdende en gummiskive, som tillader indsættelse af en nål.

 Hver pose eller flaske indeholder 300 ml opløsning.

 Pakningsstørrelser: Polyolefine poser (Freeflex): 10, 30 eller 50 infusionsposer.

 Polyethylen flasker (Kabipac): 10, 30 eller 50 flasker (pakket enkeltvis i en karton).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Kun til engangsbrug.

For Freeflex poser:

Fjern først yderposen, når opløsningen skal tages i brug, og kontroller posen for små lækager ved at klemme godt på 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 disse poser serieforbundet.

Ikke anvendt opløsning skal kasseres. Ingen særlige krav til bortskaffelse.

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

Genanvend ikke delvist anvendte poser.

For Kabipac flasker:

Tag flasken ud af den ydre karton, når den skal bruges. Opløsningen bør undersøges visuelt før brug, og kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Anvend ikke disse flasker serieforbundet.

Ikke anvendt opløsning skal kasseres. Ingen særlige krav til bortskaffelse.

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

Genanvend ikke delvist anvendte flasker.

Linezolid "Fresenius Kabi" infusionsvæske, opløsning er forligelig med følgende opløsninger:

* glucose infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml (5 %)
* natriumchlorid infusionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %)
* Ringer-laktat injektionsvæske, opløsning (Hartmans injektionsvæske).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

 751 74 Uppsala

 Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi

filial af Fresenius Kabi AB, Sverige

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53133

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 27. februar 2024