

21. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Linezolid ”Sandoz”, filmovertrukne tabletter**

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

28864

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Linezolid ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg linezolid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvid til råhvid, bikonveks, ovalformet, filmovertrukket tablet, der er 18,8 mm lang, 9,9 mm bred og 6,4 mm tyk og præget med "LZ600" på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Nosokomiel pneumoni
* Samfundserhvervet pneumoni.

Linezolid ”Sandoz” er indiceret til behandling af samfundserhvervet pneumoni og nosokomiel pneumoni, der vides eller mistænkes 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 prævalensen af resistens over for antibakterielle midler blandt Gram-positive bakterier (se pkt. 5.1 vedrørende relevante organismer).

Linezolid har ingen effekt på infektioner, der er forårsaget af Gram-negative patogener. Ved fund af eller mistanke om Gram-negative patogener skal der samtidig indledes specifik behandling for Gram-negative organismer.

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

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

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

Linezolid bør kun initieres på et hospital og efter konsultation med en relevant specialist, for eksempel en mikrobiolog eller en specialist i infektionssygdomme.

Der skal tages højde for officielle retningslinjer for passende brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Linezolid infusionsvæske, opløsning, filmovertrukne tabletter eller oral suspension 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 %.

Dosering

*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. Sikkerheden og effektiviteten af linezolid, når det gives i længere perioder end 28 dage, er ikke fastslået (se pkt. 4.4).

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner** | **Dosis** | **Behandlingsvarighed** |
| Nosokomiel pneumoni | 600 mg to gange dagligt | 10-14 sammenhængende dage |
| Samfundserhvervet pneumoni |
| Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner | 600 mg to gange dagligt |

*Pædiatrisk population*Der er ikke tilstrækkelige data vedrørende sikkerheden og virkningen af linezolid hos børn og unge (< 18 år) til at fastlægge dosisanbefalinger (se pkt. 5.1 og 5.2). Linezolid anbefales derfor ikke til denne aldersgruppe, før yderligere data er tilgængelige.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Patienter med nyreinsufficiens*

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

*Patienter med svær nyreinsufficiens (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).

*Patienter med leverinsufficiens*

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 oralt to gange dagligt.

Administrationsvej: Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad.

De filmovertrukne tabletter bør synkes hele sammen med vand.

**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 anvendes hos patienter, der tager andre lægemidler, der hæmmer monoaminooxidase A eller B (f.eks. phenelzin, isocarboxazid, selegilin, moclobemid), eller inden for 2 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, skizoaffektiv lidelse, 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, buprenorfin 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 indrapporteret 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. Nøje monitorering af blodtallene anbefales derfor hos patienter, som har eksisterende anæmi, granulocytopeni eller trombocytopeni, hos patienter som får samtidige lægemidler, der kan nedsætte hæmoglobinniveauerne, sænke blodtallene eller påvirke blodpladetallene eller -funktionen negativt, hos patienter med svær nyreinsufficiens og hos patienter, der får mere end 10-14 dages behandling. Linezolid bør kun gives til sådanne patienter, når nøje monitorering af hæmoglobinniveauerne, blodtallene og blodpladetallene er mulig.

Hvis signifikant myelosuppression forekommer 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 og total- og differentialtælling af leukocytter) ugentligt hos patienter, som får linezolid, uanset blodtallene ved behandlingsstart.

I "compassionate use"-studier blev der indrapporteret 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. I de tilfælde, 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 studie med åben behandling af alvorligt syge patienter med intravaskulære kateterrelaterede infektioner sås en overdødelighed hos de patienter, der blev behandlet med linezolid, i forhold til de patienter, der blev behandlet med 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 set pseudomembranøs colitis ved brug af næsten alle antibakterielle midler, inklusive linezolid. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré efter administration af et hvilket som helst antibakterielt middel. I tilfælde af formodet eller verificeret antibiotika-associeret colitis kan det være nødvendigt at seponere linezolid. Der bør iværksættes passende behandlingstiltag.

Der er set antibiotika-associeret diarré og antibiotika-associeret colitis, herunder pseudomembranøs colitis samt *Clostridium difficile*-associeret diarré 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 rapporteret 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 oftest hos patienter, der er i behandling i længere tid end de maksimalt anbefalede 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 (f.eks. buprenorfin) (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.

*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 i mere end de anbefalede 28 dage, bør synsfunktionen monitoreres regelmæssigt.

Hvis der opstår perifer eller optisk neuropati, bør fortsat behandling med linezolid afvejes mod potentielle risici.

Risikoen for neuropati kan være øget, når linezolid anvendes til patienter, der får eller har fået antimykobakterielle lægemidler til behandling af 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).

*Tyraminrig føde*

Patienterne bør advares mod at indtage store mængder af tyraminrig føde (se pkt. 4.5).

*Superinfektion*

Linezolids virkning på 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 populationer*

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).

Der er blevet set bivirkninger for mandlig fertilitet i hanrotter; relevans for mennesker er ikke kendt (se pkt. 4.6)

*Kliniske studier*

Sikkerheden og effektiviteten af linezolid, når det gives i længere perioder end 28 dage, er ikke klarlagt. 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.

*Linezolid ”Sandoz” indeholder natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 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 (f.eks. buprenorfin). 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.

*Tyraminrig føde*

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. gammelost/moden ost, gærekstrakter, ikke-destillerede 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 utilstrækkelige 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 reversibel fertilitetsnedsættelse og forårsagede abnorm spermmorfologi hos voksne hanrotter ved eksponeringsniveauer, der svarede omtrent til de forventede eksponeringer hos mennesker. De potentielle virkninger af linezolid på det mandlige reproduktionssystem kendes ikke (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 på ≥ 0,1 %, eller som ansås for at være alvorlige i kliniske studier, som omfattede mere end 2.000 voksne patienter, der fik de anbefalede linezoliddoser i op til 28 dage.

Ca. 22 % af patienterne fik bivirkninger. De mest almindelige var hovedpine (2,1 %), diarré (4,2 %), kvalme (3,3 %) og candidiasis (især oral [0,8 %] og vaginal [1,1 %] candidiasis, se skema nedenfor). 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 lægemiddelrelateret bivirkning.

Yderligere bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføring, er listet 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** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infek-tioner og parasi-tære syg-domme | Candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svampeinfektioner | Vaginitis |  | Antibiotika-associeret colitis, inklusive pseudo-membranøs colitis\* |
| Blod og lymfesystem |  | Leukopeni\*, neutropeni, trombocytopeni\*, eosinofili |  | Myelosuppression\*, pancytopeni\*, anæmi\*†, Sideroblastisk anæmi\* |
| Immun-systemet |  |  |  | Anafylaksi |
| Metabo-lisme og ernæring |  |  |  | Laktatacidose\*, hyponatriæmi |
| Psykiske forstyr-relser |  | Insomnia |  |  |
| Nerve-systemet | Hovedpine, smagsforstyrrelser (metalsmag) | Svimmelhed, hypoæstesi, paræstesi |  | Serotoninsyndrom\*\*, kramper\*, perifer neuropati\* |
| Øjne |  | Sløret syn\* |  | Optisk neuropati\*, optisk neuritis\*, synstab\*, ændret synsskarphed\*, ændret farvesyn\*, synsfeltsdefekt\* |
| Øre og labyrint |  | Tinnitus |  |  |
| Hjerte |  |  | Arytmi (takykardi) |  |
| Vasku-lære syg-domme |  | Hypertension, flebitis, tromboflebitis | Transitorisk iskæmisk anfald |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, kvalme, opkastning | Pancreatitis, gastritis, lokaliserede eller generelle mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, dyspepsi, glossitis, løs afføring, stomatitis, misfarvning af eller lidelser i tungen |  | Overfladisk misfarvning af tænder |
| Lever- og galdeveje | Abnorme leverfunktionstests;  forhøjet ASAT, ALAT eller basisk fosfatase | Forhøjet totalbilirubin |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Urticaria, dermatitis, diaforese, pruritus, udslæt |  | Bulløse hudlidelser, som beskrevet ved Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, alopeci |
| Nyrer og urinveje | Forøget BUN | Polyuri, forhøjet kreatinin | Nyresvigt |  |
| Det repro-duktive system og mammae |  | Vulvovaginale lidelser |  |  |
| Almene symp-tomer og reaktion-er på admini-strations-stedet |  | Kuldegysninger, træthed, feber, øget tørst, lokal smerte |  |  |
| Undersøgelser | Kemi  Forhøjet LDH, kreatinkinase, lipase, amylase eller ikke-fastende glucose. Nedsat totalprotein, albumin, natrium eller calcium. Forhøjet eller nedsat kalium eller bikarbonat.  Hæmatologi  Forhøjet antal neutrofile eller eosinofile leukocytter.  Nedsat hæmoglobin, hæmatokrit eller erytrocyttal.  Forhøjet eller nedsat trombocyttal eller leukocyttal. | Kemi  Forhøjet natrium eller calcium. Nedsat ikke-fastende glucose. Forhøjet eller nedsat chlorid.  Hæmatologi  Forhøjet retikulocyttal. Nedsat antal neutrofile leukocytter. |  |  |

\* se pkt. 4.4.

\*\* se pkt. 4.3 og 4.5

† se nedenfor

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 mindre end 0,1 % 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 mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte 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: J01XX08

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.* Den farmakodynamiske nøgleparameter for effekt i dyreforsøg var den tid, som linezolidplasmaniveauet overskred den mindste hæmmende koncentration (MIC) for den inficerende organisme.

Grænseværdier

Grænseværdierne for de mindste hæmmende koncentrationer (MIC) fastsat af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for stafylokokker og enterokokker er: følsomme ≤ 4 mg/l og resistente > 4 mg/l. For streptokokker (herunder *S. pnemoniae*) er værdierne: følsomme ≤ 2 mg/l og resistente > 4 mg/l.

Ikke-artsrelaterede MIC-værdier er: følsomme ≤ 2 mg/l og resistente >4 mg/l. Ikke-artsrelaterede grænseværdier 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-streptokokker  Gruppe G-streptokokker  **Gram-positive anaerobe bakterier:**  *Clostridium perfringens*  *Peptostreptococcus anaerobius*  *Peptostreptococcus*-arter |
| Resistente organismer  *Haemophilus influenzae*  *Moraxella catarrhalis*  *Neisseria-*arter  Enterobacteriaceae  *Pseudomonas*-arter |

\* 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 påvise klinisk virkning.

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.

Information fra kliniske studier

*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. 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 ”Sandoz” indeholder hovedsageligt (s)-linezolid, som er biologisk aktivt og metaboliseres til inaktive derivater.

Absorption

Linezolid absorberes hurtigt og i udstrakt grad efter oral administration. De maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 2 timer efter administration. Den absolutte orale biotilgængelighed af linezolid (oral og intravenøs administration i et crossover-studie) er fuldstændig (cirka 100 %). Absorptionen påvirkes ikke signifikant af fødeindtagelse, og absorptionen af den orale suspension er sammenlignelig med den absorption, der opnås med de filmovertrukne tabletter.

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

I et andet studie med oral administration af 600 mg 2 gange dagligt 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 anden dag med administration.

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: aminotheoxy­eddikesyremetabolitten (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

*Patienter med nyreinsufficiens*

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).

*Patienter med leverinsufficiens*

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).

*Børn og unge (< 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 2 gange dagligt 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 dagligt, 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 dagligt 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, der forventes 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, minimal til mild axonal degenerering af ischiasnerven. Minimal degeneration af ischiasnerven sås også hos 1 hanrotte ved samme doseringsniveau i en 3-måneders interimistisk 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.

Non-kliniske 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 i standardundersøgelserne

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Hjælpestoffer (tabletkerne):*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Natriumstivelsesglycolat, type A

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

*Hjælpestoffer (overtræk):*

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister af OPA/Alu/PVC/Alu.

Pakningsstørrelser:

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60, 100 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

52754

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. juli 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. maj 2024