

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

### Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie Linezolid

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Linezolid Fresenius Kabi 2mg/ml en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel is een antibioticum uit de oxazolidinonengroep; het stopt de groei van bepaalde bacteriën die infecties veroorzaken. Het wordt gebruikt voor de behandeling van longontsteking en bepaalde huidinfecties of onderhuidse infecties. Uw arts heeft besloten dat dit middel geschikt is om uw infectie te behandelen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u op dit moment of in de afgelopen twee weken geneesmiddelen heeft gebruikt die bekend staan als monoamine-oxidase inhibitoren/remmers (MAOI's, bijvoorbeeld fenelzine, isocarboxazide, selegiline, moclobemide). Deze geneesmiddelen kunnen worden gebruikt voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson.
- Als u borstvoeding geeft. De reden hiervoor is dat het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt en invloed kan hebben op uw baby.

##### **Waarschuwingen en voorzorgen**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Als u op één van de volgende vragen **ja** antwoordt, is dit middel misschien niet geschikt voor u. Mocht uw antwoord op één van de vragen **ja** zijn, vertel dit dan aan uw arts. Hij/zij moet dan voor en tijdens de behandeling uw algehele gezondheid en uw bloeddruk controleren of kan besluiten dat een andere behandeling geschikter voor u is.

Vraag het uw arts als u niet zeker weet of onderstaande uitspraken op u van toepassing zijn.

- Heeft u een hoge bloeddruk, ongeacht of u hiervoor geneesmiddelen gebruikt?
- Is bij u een overactieve schildklier vastgesteld?
- Heeft u een bijniertumor (feochromocytoom) of carcinoïd syndroom (veroorzaakt door tumoren in het hormoonstelsel, met symptomen als diarree, blozen en opvliegers, piepende ademhaling)?
- Lijdt u aan manische depressie, een schizoaffectieve stoornis, verwardheid of andere mentale problemen?

- Heeft u een voorgeschiedenis van hyponatriëmie (weinig natrium in het bloed) of gebruikt u geneesmiddelen die het natriumgehalte in het bloed verlagen, zoals bepaalde diuretica (plastabletten) zoals hydrochloorthiazide?
- Gebruikt u opioïden?

Het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, waaronder antidepressiva en opioïden, in combinatie met Linezolid Fresenius Kabi kan leiden tot het serotoninesyndroom. Deze ziekte kan dodelijk zijn (zie rubriek 2 “Neemt u nog andere geneesmiddelen in?” en rubriek 4).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een oudere bent
- als u gemakkelijk bloeduitstortingen krijgt of snel bloedt;
- als u bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen) heeft;
- als u gemakkelijk een infectie oploopt;
- als u in het verleden epileptische aanvallen heeft gehad;
- als u lever- of nierproblemen heeft, vooral als u nierdialyse ondergaat;
- als u diarree heeft.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling last krijgt van:

- problemen met uw gezichtsvermogen, zoals wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, moeite met het zien van details of als uw gezichtsveld beperkt wordt;
- verlies van gevoel in de armen of benen of een tintelend of prikkend gevoel in uw armen of benen.
- U kunt diarree krijgen tijdens of na het gebruik van antibiotica als linezolid. Als de diarree ernstig wordt of blijft aanhouden of al u ziet dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, moet u direct stoppen met het gebruik van linezolid en uw arts raadplegen. In een dergelijke situatie mag u geen geneesmiddelen gebruiken die de darmwerking stopzetten of vertragen.
- Herhaaldelijke misselijkheid of braken, buikpijn of overdreven ademen.
- Zich ziek en onwel voelen met spierzwakte, hoofdpijn, verwarring en geheugenstoornissen. Deze klachten kunnen komen door te weinig natrium in het bloed (hyponatriëmie)

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Het risico bestaat dat er interacties ontstaan tussen dit middel en bepaalde andere geneesmiddelen. Deze interacties kunnen leiden tot bijwerkingen zoals veranderingen in bloeddruk, temperatuur of hartslag.

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

**Vertel uw arts als u onderstaande geneesmiddelen gebruikt of in de afgelopen twee weken heeft gebruikt.** Dit middel **mag niet** worden gebruikt als u deze geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt. (Zie ook rubriek 2 hierboven: ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

- Monoamine-oxidase inhibitoren/remmers (MAOI's, bijvoorbeeld fenelzine, isocarboxazide, selegiline, moclobemide). Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson.

Waarschuw uw arts ook wanneer u de volgende geneesmiddelen gebruikt. Uw arts kan besluiten u toch dit middel voor te schrijven, maar moet dan uw algehele gezondheid en bloeddruk voor en tijdens de behandeling controleren. Uw arts kan ook besluiten dat een andere behandeling geschikter voor u is.

- Decongestiva tegen verkoudheid of griep die pseudo-efedrine of fenypropolamine bevatten.
- Bepaalde geneesmiddelen tegen astma, zoals salbutamol, terbutaline, fenoterol.
- Bepaalde antidepressiva die bekend staan als tricyclische antidepressiva of SSRI's (selectieve serotonine heropnameremmers). Daarvan bestaan veel verschillende soorten, zoals

amitriptyline, citalopram, , clomipramine, dosulepine, doxepine, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, lofepramine, paroxetine, sertraline.

- Geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van migraine, zoals sumatriptan en zolmitriptan.
- Geneesmiddelen die gebruikt worden om plotselinge, ernstige allergische reacties te behandelen, zoals adrenaline (epinefrine).
- Geneesmiddelen die uw bloeddruk verhogen, zoals noradrenaline (norepinefrine), dopamine en dobutamine. Opioïden bijvoorbeeld pethidine – gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige pijn.
- Geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van angststoornissen, zoals buspiron.
- Antistollingsmiddelen, zoals warfarine.
- Een antibioticum genaamd rifampicine

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

- U kunt dit middel voor, tijdens of na de maaltijd innemen.
- Vermijd het eten van grote hoeveelheden gerijpte kaas, gistextracten of sojaboonextracten, bijvoorbeeld ketjap, evenals het drinken van alcohol, met name bier van de tap en wijn. De reden daarvoor is dat dit geneesmiddel kan reageren op de stof tyramine, die in bepaalde voedingsmiddelen aanwezig is. Dit kan leiden tot bloeddrukverhoging.
- Als u last krijgt van een bonkende hoofdpijn nadat u iets heeft gegeten of gedronken, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De uitwerking van linezolid bij zwangere vrouwen is onbekend. Het geneesmiddel mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of borstvoeding, tenzij uw arts dit adviseert. Wanneer u linezolid gebruikt, mag u geen borstvoeding geven, omdat het geneesmiddel in de moedermelk terecht komt en invloed zou kunnen hebben op uw baby.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan duizeligheid of problemen met uw zicht veroorzaken. Bestuur geen auto of ander voertuig, als dit gebeurt. Gebruik geen machines of gereedschap, als u duizelig wordt. Als u zich niet goed voelt, kan dit van invloed zijn op uw vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken.

### **Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml bevat glucose**

1 ml Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml bevat 45,7 mg glucose (13,7 g glucose in een zak/fles).

**Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met diabetes mellitus.**

### **Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml bevat natrium**

1 ml Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing bevat 0,38 mg natrium (belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) (114 mg natrium in één zak/fles). Het natrium in één zak komt overeen met 5,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

**Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een natriumbepert dieet.**

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Volwassenen**

Dit geneesmiddel wordt toegediend via een druppelinfuus (in een ader) door een arts of zorgverlener.

De gebruikelijke dosering voor volwassenen (18 jaar en ouder) is 300 ml (600 mg linezolid) tweemaal daags, dat via een druppelinfuus gedurende 30 tot 120 minuten rechtstreeks in de bloedbaan (intraveneus) wordt toegediend.

Als u nierdialyse krijgt, moet dit middel na uw dialysebehandeling worden toegediend.

Een behandeling duurt gewoonlijk 10 tot 14 dagen, maar kan maximaal 28 dagen duren. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn niet vastgesteld voor behandelperioden langer dan 28 dagen. Uw arts bepaalt hoelang de behandeling duurt.

Tijdens uw behandeling met dit middel dient uw arts regelmatig uw bloed te onderzoeken om uw bloedbeeld in de gaten te houden.

Uw arts dient uw gezichtsvermogen in de gaten te houden als u dit middel langer dan 28 dagen gebruikt.

### **Gebruik bij kinderen en jongvolwassenen**

Dit middel wordt normaal gesproken niet gebruikt bij kinderen en jongvolwassenen (jonger dan 18 jaar).

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u teveel van dit middel heeft gekregen, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige melden of in België aan het Antigifcentrum (070/245.245).

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Aangezien u dit geneesmiddel onder strikte supervisie krijgt toegediend, is het zeer onwaarschijnlijk dat u een dosis zult missen. Waarschuw onmiddellijk een arts of verpleegkundige als u denkt dat u een dosis heeft gemist. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker** als u één van de volgende bijwerkingen krijgt tijdens uw behandeling met dit middel:

De ernstige bijwerkingen (met de frequentie tussen haakjes) van linezolid zijn:

- Ernstige huidreacties (soms), zwelling, met name rond het gezicht en de nek (soms), piepende ademhaling en/of moeilijkheden met ademen (zelden); dit kan wijzen op een allergische reactie en mogelijk moet u het gebruik van dit middel staken. Huidreacties zoals een verhoogde paarse uitslag door ontsteking van de bloedvaten (zelden), een rode, pijnlijke en schilferende huid (dermatitis) (soms), uitslag (vaak), jeuk (vaak).
- Problemen met uw gezichtsvermogen (soms), zoals wazig zien (soms), veranderingen in het zien van kleuren (onbekend), moeite met het zien van details (onbekend) of als uw gezichtsveld beperkt wordt (zelden);
- Ernstige diarree met bloed en/of slijm in de ontlasting (colitis als gevolg van antibioticumgebruik, waaronder pseudomembraneuze colitis); deze bijwerking kan in zeer zeldzame gevallen uitgroeien tot levensbedreigende complicaties (soms).
- Terugkerende misselijkheid of braken, buikpijn of overdreven ademen (zelden).
- Er is melding gemaakt van aanvallen of toevallen (soms) bij het gebruik van linezolid.
- Serotoninesyndroom (niet bekend). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van deze klachten: opgewondenheid, verwardheid, delirium, stijfheid, beven, coördinatiestoornissen, toevallen, snelle hartslag, ernstige ademhalingsproblemen en diarree (die kan duiden op het serotoninesyndroom) terwijl u ook antidepressiva (SSRI's) of opioïden inneemt (zie rubriek 2).
- Onverklaarde bloeding of blauwe plekken die toe te schrijven kunnen zijn aan veranderingen in het aantal bepaalde bloedcellen die de bloedstolling kunnen beïnvloeden of kunnen leiden tot bloedarmoede (vaak).

- Veranderingen in aantallen van bepaalde cellen in het bloed die uw vermogen om infecties te bestrijden kunnen beïnvloeden (soms). Enkele tekenen van infectie zijn onder meer: koorts (vaak), keelpijn (soms), zweren in de mond (soms) en vermoeidheid (soms).
- Ontsteking van de alvleesklier (soms)
- Convulsies (soms)
- Voorbijgaande ischemische aanvallen (tijdelijke verstoring van de bloedtoevoer naar de hersenen die kortstondig verlies van het gezichtsvermogen, been en armzwakte, onduidelijk praten en bewusteloosheid veroorzaakt) (soms).
- Oorsuizingen (tinnitus) (soms).

Gevoelloosheid, tintelingen of wazig zien zijn gemeld bij patiënten die langer dan 28 dagen linezolid hebben gekregen. Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts als u problemen ondervindt met uw gezichtsvermogen.

### **Andere bijwerkingen:**

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- schimmelinfecties, vooral vaginale of mond spruw;
- hoofdpijn;
- metaalsmaak in de mond;
- diarree, misselijkheid of braken;
- veranderingen in sommige bloedtestresultaten, waaronder degene die eiwitten, zouten of enzymen meten die uw nier- of leverfunctie of bloedsuikerspiegels meten.
- slaapproblemen;
- verhoogde bloeddruk;
- bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedcellen);
- duizeligheid
- plaatselijke of algemene buikpijn;
- verstopping;
- slechte spijsvertering;
- plaatselijke pijn;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes.

#### **Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- ontsteking van de vagina of het genitale gebied bij vrouwen;
- gewaarwordingen als tintelingen of een verdoofd gevoel;
- gezwollen, gevoelige of verkleurde tong;
- droge mond
- pijn op en rond de plaats waar het infuus is gegeven;
- ontsteking van de aderen (ook op de plaats waar het infuus is gegeven);
- de behoefte vaker te plassen;
- koude rillingen;
- meer dorst dan normaal;
- abnormaal zweten;
- hyponatriëmie (lage hoeveelheid natrium in het bloed);
- nierfalen;
- opgezwollen buik;
- pijn op de plaats van injectie;
- toegenomen creatinine;
- maagpijn;
- hartritmeveranderingen (bijv. versneld ritme).
- daling van het aantal bloedcellen.
- Zwakte en/of veranderingen van de zintuiglijke waarneming.

#### **Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 1000 gebruikers):**

- oppervlakkige tandverkleuring, verwijderbaar met professionele tandreiniging (manuele tandsteenverwijdering)

**De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld (Onbekend: frequentie kan niet worden geschat met de beschikbare gegevens):**

- alopecia (haaruitval);

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

#### *Nederland*

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden in Nederland via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### *België*

In België kan u bijwerkingen melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, website [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of e-mail [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**Freeflex zak:** Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de zak en overzak na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De ziekenhuismedewerkers zorgen ervoor dat een Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml-oplossing niet wordt gebruikt na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het zakje na: 'Niet te gebruiken na'. De ziekenhuismedewerkers zorgen ervoor dat deze wordt toegediend zodra de verzegeling is verbroken. Voordat de oplossing wordt gebruikt, zullen de ziekenhuismedewerkers deze ook visueel inspecteren en uitsluitend een heldere oplossing zonder deeltjes zal worden gebruikt. Ook zorgen zij ervoor dat de oplossing op de juiste wijze in de doos wordt bewaard en dat deze in folie is gewikkeld ter bescherming tegen licht. Totdat de oplossing wordt gebruikt, zal deze ook buiten het bereik en zicht van kinderen worden gehouden.

**KabiPac fles:** Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het label op de fles en op de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De ziekenhuismedewerkers zorgen ervoor dat een Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml-oplossing niet wordt gebruikt na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles na: 'Niet te gebruiken na'. De ziekenhuismedewerkers zorgen ervoor dat deze wordt toegediend zodra de fles uit de doos wordt gehaald. Voordat de oplossing wordt gebruikt, zullen de ziekenhuismedewerkers deze ook visueel inspecteren en uitsluitend een heldere oplossing zonder deeltjes zal worden gebruikt. Ook zorgen zij ervoor dat de oplossing op de juiste wijze in de doos wordt bewaard ter bescherming tegen licht. Totdat de oplossing wordt gebruikt, zal deze ook buiten het bereik en zicht van kinderen worden gehouden.

### **Na openen**

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C en 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt echter moet het product direct gebruikt worden, tenzij de methode om het product te openen het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet direct gebruikt wordt zijn de bewaartijden en bewaaromstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is linezolid. Elke ml van de oplossing bevat 2 mg linezolid.
- De andere stoffen in dit middel zijn glucosemonohydraat (een soort suiker), natriumcitraat (E331), citroenzuur, zoutzuur of natriumhydroxide en water voor injecties.

### **Hoe ziet Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Freeflex zak:

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml is een heldere, kleurloze tot gele oplossing, praktisch vrij van deeltjes in een enkele infuuszak met 300 ml (600 mg linezolid) oplossing.

De zakken worden geleverd in dozen met 10, 30 of 50 zakken.

KabiPac fles:

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml is een heldere, kleurloze tot gele of licht bruinachtige oplossing, praktisch vrij van deeltjes in een enkele infuuszak met 300 ml (600 mg linezolid) oplossing.

De flessen worden geleverd in dozen met 10, 30 of 50 flessen.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

België

Fresenius Kabi nv/sa

Brandekensweg 9

2627 Schelle

Nederland

Fresenius Kabi Nederland bv

Amersfoortseweg 10E

3712 BC Huis ter Heide

Fabrikant

HP Halden Pharma AS Svinesundsveien 80,

1788 Halden

Noorwegen

Of

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

ul. Sienkiewicza 25, 99-300 Kutno,

Polen

**In Nederland in het register ingeschreven onder:**

Voor België:

**Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:**

BE465973

BE483066

**Afleveringswijze:**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Oostenrijk          | Linezolid Kabi 2 mg/ ml Infusionslösung                  |
| België              | Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie |
| Bulgarije           | Linezolid Kabi 2 mg/ml инфузионен разтвор                |
| Tsjechië            | Linezolid Kabi 2 mg/ ml                                  |
| Kroatië             | Linezolid Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju               |
| Denemarken          | Linezolid Fresenius Kabi                                 |
| Estland             | Linezolid Fresenius Kabi                                 |
| Frankrijk           | Linezolid Kabi 2 mg/ml, solution pour perfusion          |
| Duitsland           | Linezolid Kabi 2 mg/ ml Infusionslösung                  |
| Griekenland         | Linezolid Kabi   |
| Hongarije           | Linezolid Fresenius Kabi, 2 mg/ ml Oldatos infúzió       |
| Ierland             | Linezolid 2 mg/ ml solution for infusion                 |
| Italië              | Linezolid Kabi   |
| Luxemburg           | Linezolid Kabi 2 mg/ ml Infusionslösung                  |
| Nederland           | Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie |
| Noorwegen           | Linezolid Fresenius Kabi                                 |
| Polen               | Linezolid Kabi   |
| Portugal            | Linezolid Kabi   |
| Roemenië            | Linezolid Kabi 2 mg/ml soluție perfuzabilă               |
| Slovenië            | Linezolid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje         |
| Slowakije           | Linezolid Kabi 2 mg/ ml                                  |
| Spanje              | Linezolid Kabi 2 mg/ml solución para perfusión           |
| Verenigd Koninkrijk | Linezolid 2 mg/ ml solution for infusion                 |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maart 2024**

-----

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

**Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor infusie****Linezolid**

**BELANGRIJK:** Voor verdere informatie voordat u voorschrijft, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

Linezolid is niet actief tegen infecties die door Gram-negatieve pathogenen worden veroorzaakt. Specifieke therapie tegen Gram-negatieve organismen moet tegelijkertijd gestart worden indien co-infectie met een Gram-negatieve pathogeen is vastgesteld of wordt vermoed.

Omschrijving Freeflex zak:

Latexvrije, uit meerdere lagen bestaande polyolefine Freeflex infuuszakken, voor éénmalig gebruik, klaar voor gebruik, verpakt in een overzak van laminaatfolie (polyester/polypropyleen aluminium film). De zak bevat 300 ml oplossing en is verpakt in een doos. Elke doos bevat 10, 30 of 50 infuuszakken



Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml bevat 2mg/ml linezolid in een isotone, heldere, kleurloze tot gele oplossing praktisch vrij van deeltjes. Andere hulpstoffen zijn: glucosemonohydraat, natriumcitraat, citroenzuur, zoutzuur of natriumhydroxide, water voor injecties.

Omschrijving KabiPac flessen:

Lage densiteit polyethyleen flessen (KabiPac) voor éénmalig gebruik en klaar voor gebruik, als primaire verpakking afgesloten met een dop die een rubberen stopper bevat waardoor de naald kan ingebracht worden. De fles bevat 300 ml oplossing en is per stuk verpakt in een doos ter bescherming tegen licht. Elke omdoos bevat 10,30 of 50 infusieflessen.

Linezolid Fresenius Kabi 2mg/ml bevat 2 mg/ml linezolid in een isotone, heldere, kleurloze tot gele of licht bruinachtige oplossing, praktisch vrij van deeltjes. Andere hulpstoffen zijn: glucosemonohydraat, natriumcitraat, watervrij citroenzuur, zoutzuur of natriumhydroxide, water voor injecties.

### Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met linezolid dient alleen te worden geïnitieerd in een ziekenhuisomgeving en na overleg met een relevante specialist zoals een microbioloog of infectioloog.

Patiënten die de behandeling beginnen met de parenterale formulering kunnen, wanneer daar een klinische reden voor is, worden overgezet naar een van beide orale presentaties. In deze omstandigheden is er geen doseringsaanpassing noodzakelijk aangezien linezolid een orale biologische beschikbaarheid heeft van ongeveer 100%.

De oplossing voor intraveneuze infusie dient te worden toegediend over een periode van 30 tot 120 minuten.

De aanbevolen dosering linezolid dient tweemaal daags intraveneus te worden toegediend.

### Aanbevolen dosering en behandelingsduur bij volwassenen

De duur van de behandeling is afhankelijk van het pathogeen, de plaats en de ernst van de infectie en van de klinische respons van de patiënt.

De volgende aanbevelingen voor de duur van de behandeling geven de behandelingsduur weer die is gebruikt in de klinische onderzoeken. Kortere behandelingen kunnen geschikt zijn voor enkele infectietypen maar zijn niet geëvalueerd in klinische onderzoeken.

De maximale behandelingsduur is 28 dagen. De veiligheid en effectiviteit van linezolid zijn niet vastgesteld, wanneer het langer dan 28 dagen wordt toegediend.

Het is niet nodig om de aanbevolen dosis of behandelingsduur te verhogen bij infecties geassocieerd met een gelijktijdige bacteriëmie. De aanbevolen dosering voor de oplossing voor intraveneuze infusie zijn als volgt:

| Infecties   | Dosering                               | Duur van de behandeling      |
|---|--|------------------------------|
| Nosocomiale pneumonie                               | 600 mg intraveneus<br>tweemaal per dag | 10-14 opeenvolgende<br>dagen |
| Buiten het ziekenhuis verworven<br>pneumonie        |  |                              |
| Gecompliceerde infecties van<br>huid- en weke delen | 600 mg intraveneus<br>tweemaal per dag |                              |

**Pediatrie populatie:** De veiligheid en werkzaamheid van linezolid bij kinderen (< 18 jaar oud) werd niet vastgesteld. De momenteel beschikbare data worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2 van de SKP, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

**Ouderen:** Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

**Nierinsufficiëntie:** Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

**Ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min):** Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Als gevolg van de onbekende klinische significantie van hogere blootstelling (tot het 10-voudige) van de

twee primaire metaboliëten van linezolid bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dient linezolid bij deze patiënten met extra voorzichtigheid te worden gebruikt en alleen als het verwachte voordeel wordt geacht op te wegen tegen het theoretische risico.

Aangezien ongeveer 30% van een dosis linezolid verwijderd wordt tijdens een drie uur durende hemodialysebehandeling dient linezolid te worden gegeven na dialyse bij patiënten die een dergelijke behandeling ondergaan. De primaire metaboliëten van linezolid worden in enige mate verwijderd door hemodialyse, maar de concentraties van deze metaboliëten zijn nog altijd aanzienlijk hoger na dialyse dan de concentraties die worden waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie of zwakke tot matige nierinsufficiëntie. Linezolid dient met extra voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan, en alleen als het verwachte voordeel wordt geacht op te wegen tegen het theoretische risico.

Tot op heden is er geen ervaring met het toedienen van linezolid aan patiënten die continue ambulante peritoneaal dialyse (CAPD) of alternatieve behandelingen voor nierfalen (anders dan hemodialyse) ondergaan.

**Leverinsufficiëntie:** Patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A of B): Geen aanpassing van de dosering nodig.

Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C): Aangezien linezolid wordt gemetaboliseerd door een niet-enzymatisch proces, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie het metabolisme significant verandert en daarom wordt geen aanpassing van de dosering aangeraden. Er zijn echter beperkte klinische gegevens en het wordt aanbevolen om linezolid alleen bij dergelijke patiënten te gebruiken wanneer wordt verwacht dat het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### **Contra-indicaties**

Patiënten die overgevoelig zijn voor linezolid of een van de hulpstoffen.

Linezolid dient niet te worden toegepast bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de monoamino-oxidasen A of B inhiberen (bijv. fenelzine, isocarboxazide, selegiline, moclobemide) of binnen twee weken na gebruik van dergelijke geneesmiddelen.

Linezolid dient niet te worden toegediend aan patiënten met de volgende onderliggende klinische aandoeningen of aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met de volgende geneesmiddelen, tenzij er mogelijkheden zijn voor een nauwkeurige observatie van de patiënt en voor controle van de bloeddruk:

- Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, feochromocytoom, carcinoïd, thyrotoxicose, bipolaire depressie, schizoaffectieve stoornis, acute verwardheid.
- Patiënten die één van de volgende geneesmiddelen innemen: serotonine heropnameremmers (zie rubriek 4.4), tricyclische antidepressiva, serotonine 5-HT<sub>1</sub> receptor agonisten (triptanen), direct en indirect werkende sympathicomimetische stoffen (inclusief de adrenerge bronchodilatatoren, pseudo-efedrine en fenylpropanolamine), vasopressieve stoffen (bijvoorbeeld adrenaline en noradrenaline), dopaminerge stoffen (bijvoorbeeld dopamine en dobutamine), pethidine of buspiron.

Borstvoeding moet gestopt worden voor en tijdens de toediening (zie rubriek 4.6 van de SKP).

### **Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik.**

#### Myelosuppressie

Myelosuppressie (inclusief anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) werd gerapporteerd bij patiënten die linezolid kregen. In gevallen met bekende afloop stegen de getroffen hematologische parameters bij stopzetten van linezolid opnieuw naar de waarden vóór de start van de behandeling. Het risico op deze effecten lijkt gebonden te zijn aan de behandelingsduur. Oudere patiënten die met linezolid worden behandeld, kunnen een groter risico op bloeddyscrasie lopen dan jongere patiënten.

Trombocytopenie kan vaker optreden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, ongeacht of zij dialyse ondergaan. Nauwgezet monitoren van bloedwaarden is daarom aangeraden bij: patiënten met bestaande anemie, granulocytopenie of trombocytopenie; patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen krijgen die de hemoglobinespiegels kunnen laten dalen, het aantal bloedcellen kunnen onderdrukken of het aantal bloedplaatjes of hun functie negatief beïnvloeden; patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; patiënten die langer dan 10 tot 14 dagen behandeld worden. Linezolid zou alleen aan deze patiënten toegediend moeten worden als de mogelijkheid bestaat hemoglobinespiegels, bloedwaarden en het aantal bloedplaatjes nauwgezet te monitoren.

Als significante myelosuppressie optreedt tijdens een linezolidbehandeling, dient de behandeling gestaakt te worden tenzij voortzetten van de behandeling als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer dit het geval is dienen intensief monitoren van de bloedwaarden en geschikte behandelstrategieën geïmplementeerd te worden.

Bovendien is het bij patiënten die linezolid krijgen bovendien aangeraden wekelijks de volledige bloedwaarden (inclusief hemoglobinespiegels, bloedplaatjes- en totale en gedifferentieerde leukocytaantallen) te monitoren, ongeacht de baselinewaarden.

In “compassionate use”-studies werd een hogere incidentie van ernstige anemie gemeld bij patiënten die langer behandeld werden met linezolid dan de maximaal aanbevolen duur van 28 dagen. Deze patiënten vereisten vaker een bloedtransfusie. Gevallen van anemie die een bloedtransfusie vereiste, zijn eveneens postmarketing gemeld; daarbij deden zich meer gevallen voor bij patiënten die een linezolidbehandeling toegediend kregen gedurende meer dan 28 dagen.

Gevallen van sideroblastische anemie zijn postmarketing gemeld. Wanneer het tijdstip van ontstaan bekend was, hadden de meeste patiënten een linezolidbehandeling gedurende meer dan 28 dagen toegediend gekregen. De meeste patiënten herstelden volledig of gedeeltelijk na stopzetting van linezolid met of zonder behandeling van hun anemie.

#### *Onbalans in de mortaliteit in een klinische studie bij patiënten met katheter-gerelateerde Gram-positieve bloedstroominfecties*

Een sterk verhoogde mortaliteit werd waargenomen bij linezolid-behandelde patiënten in verhouding tot patiënten behandeld met vancomycine/dicloxacilline/oxacilline in een open-label studie uitgevoerd bij ernstig zieke patiënten met intravasculaire katheter-gerelateerde infecties [78/363 (21,5%) tegen 58/363 (16,0%)]. De belangrijkste factor die de mortaliteit beïnvloedde was de status van de Gram-positieve infectie van vóór aanvang van de behandeling. Voor patiënten met een zuiver Gram-positieve infectie waren de overlijdenspercentages gelijkaardig (odds ratio 0,96; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,58-1,59), maar voor patiënten geïnfecteerd met een ander pathogeen of bij wie geen pathogeen werd geïdentificeerd vóór aanvang van de behandeling waren ze significant hoger in de linezolid- dan in de comparatorarm (odds ratio 2,48; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,38-4,46,  $p=0.0162$ ). Het grootste verschil werd gezien gedurende de behandeling en binnen 7 dagen na stopzetting van het bestudeerde geneesmiddel. Meer patiënten in de linezolidgroep kregen infecties met Gram-negatieve pathogenen tijdens de studie en overleden ten gevolge van Gram-negatieve of van polymicrobiële infecties. Daarom dient linezolid bij patiënten met gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen met een bekende of vermoede co-infectie met Gram-negatieve organismen alleen gebruikt te worden als er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.1). Onder deze omstandigheden dient gelijktijdig een behandeling tegen Gram-negatieve organismen te worden opgestart.

#### *Antibioticumgeassocieerde diarree en colitis*

Met bijna alle antibiotica, inclusief linezolid, werden antibioticumgeassocieerde diarree en antibioticageassocieerde colitis, inclusief pseudomembraneuze colitis en *Clostridioïdes difficile*-geassocieerde diarree gemeld, waarvan de ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na het gebruik van linezolid. Wanneer antibioticumgeassocieerde diarree of antibioticumgeassocieerde colitis vermoed wordt of bevestigd is, dient de lopende

antibioticumbehandeling, inclusief linezolid, stopgezet te worden en dienen onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen genomen te worden. In deze situaties zijn geneesmiddelen die de peristaltiek onderdrukken gecontra-indiceerd.

#### Lactaatacidose

Lactaatacidose is gemeld bij gebruik van linezolid. Patiënten die verschijnselen en symptomen van metabole acidose ontwikkelen, waaronder herhaalde misselijkheid of braken, buikpijn, een lage bicarbonaatconcentratie of hyperventilatie, tijdens behandeling met linezolid, dienen onmiddellijk medische zorg te krijgen. Als lactaatacidose optreedt, dienen de voordelen van het voortzetten van het gebruik van linezolid te worden afgewogen tegenover de potentiële risico's.

#### Mitochondriale disfunctie

Linezolid remt de mitochondriale proteïnesynthese. Bijwerkingen, zoals lactaatacidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer) kunnen optreden als gevolg van deze remming; deze voorvallen zijn frequenter wanneer het geneesmiddel langer dan 28 dagen wordt gebruikt.

#### Serotoninesyndroom

Bij gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden, werden spontane meldingen van serotoninesyndroom gerapporteerd (zie rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken (SKP)). Daarom is gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 van de samenvatting van de productkenmerken (SKP)), behalve wanneer de gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen noodzakelijk is. In deze gevallen dienen patiënten nauwgezet geobserveerd worden voor verschijnselen en symptomen van serotoninesyndroom zoals cognitieve disfunctie, hyperpyrexie, hyperreflexie en coördinatiestoornissen. Als verschijnselen of symptomen optreden dienen artsen de stopzetting van één of beide middelen te overwegen; als het gelijktijdig toegediende serotonerge middel stopgezet wordt, kunnen ontweningsverschijnselen optreden.

#### Hyponatriëmie en SIADH

Hyponatriëmie en/of het syndroom van ongepaste afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH) zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met linezolid. Het wordt aanbevolen de serumnatriumspiegels regelmatig te controleren bij patiënten met een risico op hyponatriëmie, zoals oudere patiënten of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de bloednatriumspiegels kunnen verlagen (bijv. thiazidediuretica zoals hydrochloorthiazide).

#### Perifere neuropathie en optische neuropathie

Zowel perifere neuropathie als optische neuropathie en optische neuritis, soms overgaand tot visusverlies, zijn gemeld bij patiënten behandeld met linezolid; deze meldingen deden zich voornamelijk voor bij patiënten die langer dan de maximaal aanbevolen duur van 28 dagen behandeld werden.

Alle patiënten dient geadviseerd te worden om symptomen van visusstoornissen, zoals veranderingen in de gezichtsscherpte of in het zien van kleuren, wazig zien of gezichtsveldstoornissen te melden. In dergelijke gevallen is een onmiddellijke evaluatie aanbevolen met een eventuele verwijzing naar een oogarts. Bij patiënten die langer dan de aanbevolen 28 dagen met Linezolid behandeld worden, dient de visuele functie regelmatig gecontroleerd te worden.

Als perifere of optische neuropathie voorkomt, dient het voortzetten van het gebruik van Linezolid te worden afgewogen tegenover de potentiële risico's.

Er kan een verhoogd risico op neuropathie zijn wanneer linezolid wordt gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd of recent antimycobacteriële middelen voor de behandeling van tuberculose innemen, respectievelijk innamen.

#### Convulsies

Convulsies zijn gemeld bij patiënten tijdens behandeling met Linezolid. In de meeste van deze gevallen was een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of risicofactoren voor epileptische aanvallen gemeld. Patiënten dient geadviseerd te worden hun arts te informeren indien zij een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen hebben.

#### Monoamino-oxidase-inhibitoren

Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI); in de doseringen die gebruikt worden in de antibacteriële therapie, heeft het echter geen antidepressief effect. Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid indien toegediend aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waardoor ze kans zouden kunnen lopen op MAO-inhibitie. Linezolid wordt bijgevolg niet aanbevolen voor gebruik onder deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de ontvanger mogelijk is.

#### Gebruik met tyraminerijk voedsel

Patiënten moet worden ontraden om grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel te gebruiken.

#### Superinfectie

De effecten van linezolidbehandeling op de normale flora zijn niet geëvalueerd in klinische studies.

Het gebruik van antibiotica kan in sommige gevallen leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Zo ontwikkelde bijvoorbeeld ongeveer 3% van de patiënten die de aanbevolen linezoliddoses kregen geneesmiddelgerelateerde candidiasis tijdens de klinische studies. Indien superinfectie tijdens de behandeling voorkomt, dienen aangepaste maatregelen genomen te worden.

#### Speciale populaties

Linezolid dient met bijzondere voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en alleen wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico

Het wordt aanbevolen linezolid enkel toe te dienen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Verminderde fertiliteit

Linezolid verminderde de fertiliteit van volwassen mannelijke ratten reversibel en induceerde abnormale spermamorfologie bij blootstelling aan spiegels ongeveer gelijk aan die verwacht bij de mens; mogelijke effecten van linezolid op het humane mannelijke reproductiesysteem zijn niet bekend.

#### Klinische studies

De veiligheid en effectiviteit van linezolid bij behandelingen langer dan 28 dagen zijn niet vastgesteld.

Gecontroleerde klinische studies bevatten geen patiënten met diabetische voetlaesies, decubitus of ischemische laesies, ernstige brandwonden of ganggreen. Daarom is ervaring met het gebruik van linezolid voor de behandeling van deze condities beperkt.

#### Hulpstoffen

##### Glucose

Iedere ml oplossing bevat 45,7 mg (d.i. 13,7 g/300 ml) glucose. Bij patiënten met diabetes-mellitus of andere aandoeningen geassocieerd met glucose-intolerantie moet hiermee rekening worden gehouden.

##### Natrium

Iedere ml oplossing bevat ook 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrium, overeenkomend met 0,02% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse inname (ADI) van 2 g voor een volwassene. De hoeveelheid natrium moet in rekening worden genomen bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet.

Linezolid oplossing voor intraveneuze infusie kan verder worden bereid voor toediening met oplossingen die natrium bevatten (zie rubrieken 4.2, 6.2 en 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

## **Interacties**

### Monoamino-oxidase-inhibitoren

Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI).

Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid indien toegediend aan patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waardoor ze kans zouden kunnen lopen op MAO- inhibitie. Linezolid wordt bijgevolg niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de ontvanger mogelijk is.

### Potentiële interacties met bloeddruk verhogend effect

Bij gezonde vrijwilligers met een normale bloeddruk versterkte linezolid het bloeddruk verhogend effect van pseudo-efedrine en fenypropanolamine-hydrochloride. De gelijktijdige toediening van linezolid met pseudo-efedrine of fenypropanolamine resulteerde in een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk met ongeveer 30 – 40 mm Hg, in vergelijking met een stijging van 11 – 15 mmHg met linezolid alleen, van 14 – 18 mm Hg met pseudo-efedrine of fenypropanolamine alleen en van 8 – 11 mm Hg met placebo. Er werden geen vergelijkbare studies uitgevoerd bij patiënten met hypertensie. Aanbevolen wordt om de doseringen van geneesmiddelen met een vasopressieve werking, inclusief de dopaminerge stoffen, zorgvuldig te titreren om de gewenste respons te bereiken in geval van gelijktijdige toediening met linezolid.

### Potentiële serotonerge interacties

De potentiële geneesmiddelinteractie met dextromethorfan werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. De personen kregen dextromethorfan (tweemaal 20 mg, met een interval van 4 uur) toegediend, met of zonder linezolid. Er werden bij gezonde personen waaraan linezolid en dextromethorfan werd toegediend geen symptomen van serotoninesyndroom waargenomen (verwardheid, delirium, rusteloosheid, tremoren, roodheid, diaforese, hyperpyrexie).

Postmarketing ervaring: er is één melding geweest van een patiënt die serotoninesyndroom-achtige verschijnselen heeft ervaren tijdens het gebruik van linezolid en dextromethorfan. Deze verschijnselen verdwenen na het staken van het gebruik van beide middelen.

Tijdens het klinisch gebruik van linezolid samen met serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden, zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld. Daarom wordt in rubriek 4.4 de behandeling beschreven van patiënten voor wie de behandeling met linezolid en serotonerge middelen van wezenlijk belang is, hoewel gelijktijdige toediening is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3 van de samenvatting van de productkenmerken).

### Gebruik met tyraminerijk voedsel

Er werd geen significante vasoconstrictor respons waargenomen bij patiënten die zowel linezolid als minder dan 100 mg tyramine kregen. Dit suggereert dat het alleen noodzakelijk is inname van buitengewone hoeveelheden voedsel en dranken met een hoog tyraminegehalte (bijvoorbeeld oude kazen, gistextracten, ongedistilleerde alcoholische dranken en producten met gefermenteerde sojabonen zoals sojasaus) te vermijden.

### Door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen

Linezolid wordt niet meetbaar gemetaboliseerd door het cytochroom P450 (CYP) enzymstelsel en het inhibeert geen enkele van de klinisch significante humane CYP-isovormen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid induceert evenmin de P450 iso-enzymen bij de rat. Bijgevolg worden er geen CYP 450-geïnduceerde geneesmiddelinteracties verwacht met linezolid.

### Rifampicine

Het effect van rifampicine op de farmacokinetiek van linezolid is onderzocht bij zestien gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers die tweemaal daags gedurende 2,5 dag linezolid 600 mg kregen toegediend met en zonder rifampicine 600 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen. Rifampicine verminderde de  $C_{max}$  en AUC van linezolid met respectievelijk gemiddeld 21% [90% BI, 15, 27] en gemiddeld 32% [90% BI, 27, 37]. Het mechanisme van deze interactie en het klinische belang ervan zijn onbekend.

### Warfarine

Als warfarine toegevoegd werd aan een behandeling met linezolid bij steady-state, daalde de gemiddelde maximale INR met 10% en de AUC INR met 5% bij gelijktijdige toediening. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij patiënten die behandeld werden met warfarine en linezolid om de eventuele klinische relevantie van deze bevindingen te bepalen

### **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van linezolid bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond. Voor de mens is er een potentieel risico.

Linezolid dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk, dat wil zeggen alleen als het mogelijke voordeel opweegt tegen het theoretische risico.

#### Borstvoeding

Gegevens uit dieronderzoek duiden erop dat linezolid en zijn metaboliëten kunnen overgaan in de moedermelk, daarom dient de borstvoeding te worden gestopt voorafgaand aan en tijdens het gebruik.

#### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat linezolid een daling van de vruchtbaarheid veroorzaakte.

### **Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor de mogelijkheid van duizeligheid of symptomen van visusstoornissen tijdens gebruik van linezolid en hen dient te worden geadviseerd geen auto te rijden of machines te bedienen indien één van deze symptomen optreedt.

### **Bijwerkingen**

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die met de frequentie gebaseerd op alle causaliteitsgegevens uit klinische onderzoeken waarin meer dan 6000 volwassen patiënten de aanbevolen linezolid doseringen hebben ontvangen tot een maximum van 28 dagen. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren diarree (8,9%), hoofdpijn (4,2%), misselijkheid (6,9%) en braken (4,3%).

De meest gemelde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die leidden tot stoppen van de behandeling waren hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken. Ongeveer 3% van de patiënten staakte de behandeling omdat ze een geneesmiddelgerelateerde bijwerking ondervonden.

Extra bijwerkingen gemeld tijdens postmarketing ervaring zijn opgenomen in de tabel met de frequentie categorie 'Niet bekend', omdat de daadwerkelijke frequentie niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens.

De volgende bijwerkingen werden opgemerkt en gemeld tijdens de behandeling met linezolid met de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

| Stelsel/orgaan-klasse | Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ ) | Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ ) | Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ ) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|---|
|                       |                                    |                                       |  |   |

|   |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>  | Candidiasis, orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmelinfectie.                 | Antibiotica geassocieerde colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis*, vaginites   |   |  |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>     | trombocytopenie*, anemie*†  | pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eosinofilie   | sideroblastische anemie*                    | Myelosuppressie*,  |
| <b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>             |   |  | Anafylaxie                                  |  |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> |   | hyponatriëmie  | Lactatacidose*                              |  |
| <b>Psychische stoornissen</b>                 | Slapeloosheid   |  |   |  |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>               | Hoofdpijn, smaakverandering (metaalsmaak) Duizeligheid                                  | convulsies*, Perifere neuropathie*, hypo-esthesie, paresthesie   |   | Serotonine-syndroom**,   |
| <b>Oogaandoeningen</b>                        |   | Optische neuropathie*, wazig zien*   | veranderingen van gezichtsveldstoornissen * | Optische neuritis*, visusverlies*, veranderingen in de gezichts- scherpte* of in het kleurenzien*, |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>   |   | Tinnitus   |   |  |
| <b>Hartaandoeningen</b>                       |   | Aritmie (tachycardie)  |   |  |
| <b>Bloedvat-aandoeningen</b>                  | Hypertensie,  | Vorbijgaande ischemische aanvallen flebitis,   |   |  |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>            | Diarree, misselijkheid, braken plaatselijke of algemene buikpijn, dyspepsie, obstipatie | Pancreatitis, gastritis, opgezetten buik, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of afwijking | Oppervlakkige tandverkleuring               |  |



|  |   |   |  |          |
|--|---|---|--|----------|
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                             | Abnormale leverfunctie-testen, verhoogde ASAT, ALAT of alkalische fosfatase | Verhoogde totaal bilirubine   |  |          |
| <b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>                       | pruritus, rash  | angio- oedeem, urticaria, bulleuze dermatitis, dermatitis, diaforese        | Toxische epidermale necrolyse#, Stevens-Johnson syndroom, hypersensitieve vasculitis | alopecia |
| <b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>                        | Verhoogd BUN  | Nierfalen Polyurie, verhoogde creatinine                                    |  |          |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>           |   | Vulvovaginale stoornis  |  |          |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | koorts, plaatselijke pijn   | Koude rillingen, vermoeidheid, pijn op de injectieplaats, toegenomen dorst, |  |          |

|                    |  |   |  |  |
|--------------------|--|---|--|--|
| <b>Onderzoeken</b> | <u>Chemie</u><br>Verhoogde LDH, creatine kinase, lipase, amylase of niet-nuchtere glucose.<br>Verlaagd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium.<br>Verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat<br><br><u>Hematologie</u><br>Verhoogde neutrofielen of eosinofielen.<br>Verlaagde hemoglobine, hematocriet- of aantal rode bloedcellen.<br>Verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen. | <u>Chemie</u><br>Verhoogd natrium of calcium.<br>Verlaagd niet-nuchtere glucose.<br>Verhoogd of verminderd chloride.<br><br><u>Hematologie</u><br>Verhoogd aantal reticulocyten.<br>Verlaagd aantal neutrofielen. |  |  |
|--------------------|--|---|--|--|

\* Zie rubriek 'Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik'

\*\* Zie rubrieken 'Contra-indicaties en interacties'

# Frequentie van bijwerkingen geschat met behulp van 'De regel van 3'

† Zie hieronder

De volgende bijwerkingen van linezolid werden in zeldzame gevallen als ernstig beschouwd: plaatselijke buikpijn, voorbijgaande ischemische aanvallen en hypertensie.

† In gecontroleerde klinische studies waar linezolid is toegediend gedurende maximaal 28 dagen, is bij 2,0% van de patiënten anemie gemeld. In een compassionate use programma van patiënten met levensbedreigende infecties en onderliggende comorbiditeiten, is het percentage patiënten dat anemie ontwikkelde bij gebruik van linezolid gedurende maximaal 28 dagen, 2,5% (33/1326) vergeleken met 12,3% (53/430) bij behandeling langer dan 28 dagen. Het percentage gevallen, dat geneesmiddelgerelateerde ernstige anemie rapporteerde en dat een bloedtransfusie nodig had, was 9% (3/33) bij patiënten die maximaal 28 dagen behandeld waren en 15% (8/53) bij patiënten die langer dan 28 dagen behandeld waren.

#### Pediatrie patiënten

Veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken gebaseerd op meer dan 500 pediatrie patiënten (van geboorte tot 17 jaar) tonen niet aan dat het veiligheidsprofiel van linezolid bij pediatrie patiënten verschilt van dat van volwassen patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Voor België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, website [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of e-mail [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

Voor Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. De volgende informatie kan echter nuttig blijken te zijn:

Ondersteunende zorg wordt geadviseerd samen met handhaving van glomerulaire filtratie.

Ongeveer 30% van een dosis linezolid wordt verwijderd tijdens een drie uur durende hemodialysebehandeling, maar er zijn geen gegevens beschikbaar over de verwijdering van linezolid door middel van peritoneale dialyse of hemoperfusie.

### **Instructies voor gebruik en verwerking**

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Freeflex zakken:

Verwijder de overzak niet eerder dan vlak voor gebruik. Controleer de infuuszak op minutieuze lekken door stevig in de zak te knijpen. Gebruik de zak niet als deze lekt omdat de steriliteit aangetast kan zijn. De oplossing dient voor gebruik visueel te worden gecontroleerd en alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen te worden gebruikt. Gebruik deze infuuszakken niet in een serieschakeling. Alle ongebruikte vloeistof moet worden vernietigd. Sluit gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aan.

KabiPac flessen:

Verwijder de doos pas vlak voor gebruik. De oplossing dient voor gebruik visueel te worden gecontroleerd en alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen te worden gebruikt. Gebruik deze flessen niet in een serieschakeling. Alle ongebruikte vloeistof moet worden vernietigd. Er zijn geen speciale vereisten voor afval. Elke ongebruikte oplossing of afval moet verwijderd worden in overeenstemming met de lokale vereisten. Sluit gedeeltelijk gebruikte flessen niet opnieuw aan.

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor intraveneuze infusie is verenigbaar met de volgende oplossingen: glucose 50mg/ml (5%), oplossing voor intraveneuze infusie, natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%), intraveneuze infusie, Ringer-lactaatoplossing voor injectie (Hartmann's oplossing voor injectie.).

### **Gevalen van onverenigbaarheid**

Er mogen geen additieven aan deze oplossing worden toegevoegd. Indien linezolid gelijktijdig met andere geneesmiddelen moet worden toegediend, dient ieder geneesmiddel apart te worden toegediend overeenkomstig de gebruiksaanwijzing van het betreffende geneesmiddel. Wanneer dezelfde intraveneuze lijn moet worden gebruikt voor het na elkaar toedienen van meerdere geneesmiddelen, dient de lijn te worden gespoeld voor en na toediening van linezolid met een intraveneuze infusievloeistof die hiermee verenigbaar is.

Linezolid Fresenius Kabi 2mg/ml oplossing voor intraveneuze infusie is fysisch onverenigbaar met de volgende, verbindingen: amfotericine B, chloorpromazinehydrochloride, diazepam, pentamidine- isethionaat, erytromycinelactobionaat, fenytoïenatrium en sulfamethoxazol/trimethoprim. Het is bovendien chemisch onverenigbaar met ceftriaxonatrium.

### **Houdbaarheid**

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 2-8°C en 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien de oplossing voor

intraveneuze infusie niet direct na openen wordt gebruikt, zijn de bewaartermijn en de bewaarcondities tijdens gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

**Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Freeflex zakken:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (overzak en doos) tot aan het gebruik.

KabiPac flessen:

Bewaren in de kartonnen doos tot aan het gebruik ter bescherming tegen licht.