

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dilizolen 2 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 2 mg linezolid. De 300 ml infuuszakken bevatten respectievelijk 600 mg linezolid.

Dit geneesmiddel bevat 1,67 mmol (of 115 mg) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert dieet hebben.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Isotone, heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nosocomiale pneumonie

Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie

Dilizolen is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van buiten het ziekenhuis verworven pneumonie en nosocomiale pneumonie indien veroorzaakt of vermoedelijk veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën. Bij de bepaling of Dilizolen een passende behandeling is, dienen de resultaten van microbiologische tests of informatie over de prevalentie van resistentie van grampositieve bacteriën tegen antibacteriële stoffen in overweging te worden genomen (zie rubriek 5.1 voor de passende organismen).

Linezolid is niet werkzaam tegen infecties veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen. Specifieke behandeling gericht tegen gramnegatieve organismen moet gelijktijdig worden gestart als de aanwezigheid van een gramnegatief pathogeen is vastgesteld of wordt vermoed.

Gecompliceerde huid- en weke delen infecties (zie rubriek 4.4)

Dilizolen is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van gecompliceerde huid- en weke delen infecties **alleen** wanneer uit microbiologisch onderzoek is gebleken dat de infectie wordt veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën.

Linezolid is niet werkzaam tegen infecties veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen. Linezolid dient uitsluitend te worden toegepast bij patiënten met gecompliceerde huid- en weke delen infecties bij een bewezen of vermoede gelijktijdige infectie met gramnegatieve pathogenen, als er geen andere behandelmogelijkheden meer zijn (zie rubriek 4.4). Onder deze omstandigheden moet gelijktijdig worden gestart met behandeling gericht tegen gramnegatieve pathogenen.

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

De officiële richtlijnen over adequaat gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Linezolid oplossing voor intraveneuze infusie, filmomhulde tabletten of orale suspensie kunnen worden gebruikt als initiële behandeling.

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%.

Aanbevolen dosering en behandelingsduur voor volwassenen:

De duur van de behandeling is afhankelijk van het pathoëen, 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. (zie rubriek 4.4).

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 en de tabletten/granules voor orale suspensie zijn identiek en zijn als volgt:

Infecties	Dosering	Duur van de behandeling
Nosocomiale pneumonie	600 mg intraveneus tweemaal daags	10-14 achtereenvolgende dagen
Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie	600 mg intraveneus tweemaal daags	10-14 achtereenvolgende dagen
Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen	600 mg intraveneus tweemaal daags	10-14 achtereenvolgende dagen

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van linezolid bij kinderen < 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Ouderen:

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. $CL_{CR} < 30$ 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 voor een deel verwijderd door hemodialyse. De concentraties van deze metaboliëten zijn echter 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:

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er zijn echter beperkte klinische gegevens. Aanbevolen wordt om linezolid in deze patiënten alleen te gebruiken als het verwachte voordeel wordt geacht op te wegen tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

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

Toedieningsweg: intraveneus gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Linezolid dient niet te worden toegepast bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de monoaminoxidasen 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-HT₁ 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.

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 (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Myelosuppressie (inclusief anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) is gemeld bij patiënten die linezolid ontvangen. In gevallen waar de uitkomst bekend is, stegen na het stoppen met linezolid de aangedane hematologische parameters tot de spiegels zoals ze waren vóór de aanvang van de behandeling. Het risico van deze effecten lijkt verband te houden met de duur van de behandeling. Oudere patiënten die behandeld worden met linezolid lopen mogelijk een groter risico op bloeddyscrasie dan jongere patiënten. Trombocytopenie kan frequenter voorkomen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, ongeacht of ze gedialyseerd worden en bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie. Nauwkeurige controle van het bloedbeeld wordt daarom aanbevolen bij patiënten die een reeds bestaande anemie, granulocytopenie, of trombocytopenie hebben. En bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die de hemoglobinespiegels verlagen, het bloedbeeld nadelig beïnvloeden, of het aantal bloedplaatjes of de bloedplaatjesfunctie negatief beïnvloeden, een ernstige nierinsufficiëntie hebben of matige tot ernstige leverinsufficiëntie hebben of langer dan 10 tot 14 dagen worden behandeld. Linezolid dient uitsluitend aan deze patiënten te worden toegediend als een nauwkeurige controle van de hemoglobinespiegels, bloedbeeld, en het aantal bloedplaatjes mogelijk is.

Als significante myelosuppressie optreedt tijdens behandeling met linezolid, dient de behandeling te worden gestaakt tenzij het absoluut noodzakelijk wordt geacht de behandeling voort te zetten. Intensieve controle van het bloedbeeld en passende behandelingsstrategieën dient in dat geval geïmplementeerd te worden.

Tevens wordt aanbevolen dat het totale bloedbeeld (inclusief hemoglobine spiegels, bloedplaatjes en totaal en gedifferentieerd leukocytenaantal) wekelijks dient te worden gecontroleerd in patiënten die linezolid krijgen ongeacht het bloedbeeld bij aanvang van de behandeling.

In compassionate use studies is een hogere incidentie van ernstige anemie gemeld bij patiënten die linezolid kregen toegediend voor langer dan de aanbevolen behandelingsduur van 28 dagen. Deze patiënten hadden vaker een bloedtransfusie nodig. Gevallen van anemie waarvoor een bloedtransfusie nodig was, zijn ook gemeld na het in de handel brengen. Hierbij zijn meer gevallen gemeld bij patiënten die langer dan 28 dagen linezolid therapie kregen.

Gevallen van sideroblastische anemie zijn post-marketing gemeld. Wanneer het tijdstip van aanvang bekend was, hadden de meeste patiënten langer dan 28 dagen een linezolidbehandeling gekregen. De meeste patiënten herstelden volledig of gedeeltelijk na het stoppen met linezolid, al dan niet met behandeling voor 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 patiënten die behandeld zijn met linezolid, vergeleken met vancomycine/dicloxacilline/oxacilline. Dit betrof een open-label studie die uitgevoerd werd onder ernstig zieke patiënten met intravasculaire katheter gerelateerde infecties [78/363 (21.5%) vs. 58/363 (16.0%)]. De belangrijkste factor die invloed had op de mortaliteitsratio was de Gram-positieve infectiestatus van voor aanvang van de behandeling. Sterftcijfers waren vergelijkbaar bij patiënten met infecties uitsluitend veroorzaakt door Gram-positieve organismen (odds ratio 0,96; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,58-1,59), maar waren aanzienlijk hoger ($p=0,0162$) in de linezolid-groep bij patiënten met een ander of geen pathogeen aan het begin van de studie (odds ratio 2,48; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1.38-4.46). Het grootste verschil trad op tijdens de behandeling en binnen 7

dagen na beëindiging van het gebruik van het geneesmiddel. In de linezolid-groep raakten meer patiënten besmet met Gram-negatieve pathogenen tijdens het onderzoek en overleden er meer patiënten aan Gram-negatieve en polymicrobiële infecties. Daarom dient linezolid bij patiënten met gecompliceerde huid- en weke delen infecties met gelijktijdig een bekende of vermoede co-infectie met Gram-negatieve organismen, uitsluitend te worden toegepast als er geen andere behandelmogelijkheden meer zijn (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 *Clostridium 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 het gebruik van linezolid. Patiënten die verschijnselen en symptomen van metabole acidose, zoals recidiverende misselijkheid of braken, buikpijn, een laag bicarbonaatspiegel of hyperventilatie ontwikkelen tijdens het gebruik van linezolid, vereisen direct medische hulp. Wanneer lactaatacidose optreedt, dienen de voordelen van het doorgaan met linezolid afgewogen te worden tegen de potentiële risico's.

Mitochondriale disfunctie

Linezolid remt de mitochondriale eiwitsynthese. Bijwerkingen zoals melkzuuracidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer), kunnen optreden als gevolg van deze remming; deze gebeurtenissen komen vaker voor wanneer het geneesmiddel langer dan 28 dagen is gebruikt.

Serotonine syndroom

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). Daarom is gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), behalve wanneer de gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen noodzakelijk is. In deze gevallen dienen de patiënten nauwgezet geobserveerd worden voor verschijnselen en symptomen van het 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 ontwenningssverschijnselen optreden.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij het gebruik van linezolid. Linezolid dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. Als er verschijnselen of symptomen van rabdomyolyse worden waargenomen, dient linezolid te worden stopgezet en een geschikte behandeling te worden gestart.

Hyponatriëmie en SIADH

Hyponatriëmie en/of syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH, *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*) zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met linezolid. Het wordt aanbevolen om de natriumconcentraties in het serum regelmatig te controleren bij patiënten met een risico op hyponatriëmie zoals ouderen of bij patiënten

die geneesmiddelen gebruiken die het natriumgehalte in het bloed kunnen verlagen (bijvoorbeeld thiazidediuretica zoals hydrochloorthiazide).

Perifere en optische neuropathie

Perifere neuropathie, alsmede optische neuropathie en optische neuritis die soms leiden tot progressief verlies van het gezichtsvermogen zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met linezolid. Deze meldingen waren vooral afkomstig van patiënten die langer werden behandeld dan de aanbevolen 28 dagen.

Alle patiënten dient te worden geadviseerd om symptomen van problemen met gezichtsvermogen, zoals gezichtsscherpte, veranderingen in kleurenzien, wazig zien of gezichtsveldafwijkingen te melden. In dergelijke gevallen is een snelle beoordeling gewenst met indien noodzakelijk een verwijzing naar een oogarts. Indien patiënten Dilizolen langer gebruiken dan de aanbevolen 28 dagen, dient hun gezichtsvermogen regelmatig te worden gecontroleerd. Indien perifere of optische neuropathie optreedt, dient het doorgaan met Dilizolen afgewogen te worden tegen de potentiële risico's.

Er kan een verhoogd risico zijn van neuropathie wanneer linezolid gebruikt wordt bij patiënten die momenteel of onlangs antimycobacteriële middelen gebruikt hebben voor de behandeling van tuberculose.

Convulsies

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Dilizolen. In de meeste van deze gevallen werd een voorgeschiedenis van toevallen of risicofactoren voor toevallen gemeld. Patiënten dient te worden geadviseerd hun arts te informeren indien er sprake is van een voorgeschiedenis van toevallen.

Monoamine oxidase remmers

Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI); in de doseringen die gebruikt worden voor antibacteriële therapie heeft het geen antidepressief effect. Er zijn bijzonder weinig data over de geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid wanneer dit wordt toegediend aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of gelijktijdige medicatie die een risico kunnen vormen voor MAO-remming. Linezolid wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de gebruiker mogelijk is (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gebruik met tyraminerijk voedsel

Patiënten dient geadviseerd te worden om geen grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel te consumeren (zie rubriek 4.5).

Superinfectie

De effecten van linezolidtherapie op de normale flora is niet door middel van klinische trials geëvalueerd.

Het gebruik van antibiotica kan incidenteel een overmatige groei van niet-gevoelige organismen tot gevolg hebben. Ongeveer 3% van patiënten die de aanbevolen dosis linezolid ontvangen ervaren geneesmiddel-gerelateerde candidiasis gedurende klinische trials. Indien tijdens de behandeling een superinfectie optreedt dienen passende maatregelen te worden genomen.

Bijzondere populaties

Linezolid dient uiterst voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en alleen wanneer het verwachte voordeel verwacht wordt op te wegen tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aanbevolen wordt om linezolid uitsluitend toe te dienen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie als het waargenomen voordeel opweegt tegen het theoretisch risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Vruchtbaarheidsstoornissen

Linezolid verminderde reversibel de fertiliteit en induceerde abnormale sperma morfologie bij mannelijke ratten bij blootstelling aan spiegels die nagenoeg gelijk waren aan de verwachte spiegels bij de mens. Mogelijke effecten van linezolid op het humane mannelijke reproductiesysteem zijn onbekend (zie rubriek 5.3).

Klinische trials

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

Gecontroleerde klinische trials omvatten geen patiënten met laesies bij een diabetische voet, decubitus of ischemische laesies, ernstige brandwonden of gangreen. Daarom is ervaring in het gebruik van linezolid in de behandeling van deze aandoeningen beperkt.

Hulpstoffen

Glucose

Elke ml van de oplossing bevat 45,7 mg (d.w.z. 13,7 g/300 ml) glucose. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus of andere aandoeningen die verband houden met glucose-intolerantie.

Natrium

Elke ml oplossing bevat eveneens 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrium. Met het natrium component dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een natriumbepaald dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamine oxidase remmers

Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI). Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid wanneer het werd toegediend aan patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waardoor ze kans zouden kunnen lopen op MAO-inhibitie. Linezolid wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden, tenzij nauwkeurige observatie en controle van de gebruiker mogelijk is (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Potentiële interacties die een stijging van de bloeddruk veroorzaken

Bij gezonde vrijwilligers met een normale bloeddruk versterkte linezolid het bloeddruk verhogende effect van pseudo-efedrine en fenylpropanolamine-hydrochloride. De gelijktijdige toediening van linezolid met pseudo-efedrine of fenylpropanolamine resulteerde in een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk met ongeveer 30 - 40 mm Hg, in vergelijking met een stijging van 11 - 15 mm Hg met linezolid alleen. En een stijging van 14 - 18 mm Hg met alleen pseudo-efedrine of fenylpropanolamine en van 8 - 11 mm Hg met een 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 en 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 stoppen met het gebruik van beide middelen.

Tijdens het klinisch gebruik van linezolid samen met serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en opioïden, zoals antidepressiva, zijn gevallen van het serotoninesyndroom gerapporteerd. Om die reden wordt, omdat gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3), de behandeling van deze patiënten bij wie een behandeling met linezolid en serotonerge middelen essentieel is, beschreven in rubriek 4.4.

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 rijpe kazen, gistextracten, niet-gedistilleerde alcoholische dranken en producten met gefermenteerde sojabonen zoals sojasaus) te vermijden.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

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 werd onderzocht in zestien gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers die 600 mg tweemaal daags ontvingen gedurende 2,5 dag met en zonder rifampicine 600 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen. Rifampicine verlaagde de linezolid C_{max} en AUC met respectievelijk gemiddeld 21% [90% BI, 15, 27] en een gemiddelde 32% [90% BI, 27, 37]. Het mechanisme van deze interactie en de klinische betekenis ervan is 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van linezolid bij zwangere vrouwen. Onderzoeken met dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Voor de mens bestaat 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 metabolieten kunnen overgaan in de moedermelk, daarom dient de borstvoeding te worden gestopt voorafgaand aan en tijdens het gebruik.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoeken met dieren is gebleken dat linezolid de vruchtbaarheid vermindert (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor de mogelijkheid van duizeligheid of symptomen van problemen met het gezichtsvermogen (zoals beschreven in rubriek 4.4 en 4.8) tijdens gebruik van linezolid. Patiënten dient geadviseerd te worden geen auto te rijden of machines te bedienen indien duizeligheid of een van deze symptomen van problemen met het gezichtsvermogen zich voordoen.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen met een frequentie gebaseerd op gegevens over alle oorzaken afkomstig van klinische onderzoeken waarin meer dan 6000 volwassen patiënten de aanbevolen linezolid doseringen hebben ontvangen tot een maximum van 28 dagen.

De meest gemelde bijwerkingen waren diarree (8,9%), misselijkheid (6,9%), braken (4,3%) en hoofdpijn (4,2%), .

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 die gemeld werden in de post-marketing ervaring zijn in de tabel opgenomen.

De volgende ongewenste bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld gedurende 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan klasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Infecties en parasitaire aandoeningen	candidiasis, orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmel-infectie	antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudo-membraneuze colitis*, vaginitis			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	trombocytopenie*, anemie*†	pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eosinofilie	sideroblastische anemie*		myelosuppressie*
Immuunsysteem aandoeningen			anafylaxie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyponatremie	lactaatacidose*		
Psychische stoornissen	slapeloosheid				

Systeem/orgaan klasse	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, smaakverandering (metaalsmaak), duizeligheid	convulsies*, perifere neuropathie*, hypesthesie, paresthesie			serotonine-syndroom**
Oog aandoeningen		optische neuropathie*, wazig zien*	veranderingen van gezichtsveld stoornissen*		optische neuritis*, visusverlies*, veranderingen in gezichtsscherpte*, of in het kleurenzien*
Evenwichts orgaan- en ooraandoeningen		tinnitus			
Hart aandoeningen		aritmie (tachycardie)			
Bloedvat aandoeningen	hypertensie	voorbijgaande ischemische aanvallen, flebitis, tromboflebitis			
Maagdarmsstelsel aandoeningen	diarree, misselijkheid, braken, plaatselijke of algemene buikpijn, obstipatie, dyspepsie	pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of –stoornis	oppervlakkige tandverkleuring		
Lever/en galaandoeningen	abnormale leverfunctietesten, verhoogde AST, ALT of alkalische fosfatase	verhoogde totaal bilirubine			
Huid- en onderhuid aandoeningen	pruritus, rash	angio-oedeem, urticaria, bulleuze dermatitis, dermatitis, diaforesis	toxische epidermale necrolyse#, Stevens-Johnson syndroom#, overgevoelighedsvasculitis		alopecia

Systeem/orgaan klasse	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen			rabdomyolyse *		
Nier-en urineweg-aandoeningen	verhoogd BUN	nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie			
Voortplantingsstelsel- en borst aandoeningen		vulvovaginale afwijking			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	koorts, plaatselijke pijn	koude rillingen, vermoeidheid, pijn op de injectieplaats, toegenomen dorst			

Systeem/orgaan klasse	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Onderzoeken	<p><u>Chemie</u> Verhoogde LDH, creatine kinase, lipase, amylase of niet-nuchtere glucose.</p> <p>Verlaagd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium.</p> <p>Verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat.</p> <p><u>Hematologie</u> Verhoogde neutrofielen of eosinofielen.</p> <p>Verlaagde hemoglobine, hematocriet of rode bloed-celtelling.</p> <p>Verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.</p>	<p><u>Chemie</u> Verhoogd natrium of calcium.</p> <p>Verlaagd niet-nuchtere glucose.</p> <p>Verhoogd of verminderd chloride.</p> <p><u>Hematologie</u> Verhoogd aantal reticulocyten. Verlaagd aantal neutrofielen.</p>			

*Zie rubriek 4.4

**Zie rubriek 4.3 en 4.5

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

† Zie hieronder

De volgende bijwerkingen van linezolid werden in zeldzame gevallen ernstig bevonden: gelokaliseerde buikpijn, transient ischemische attacks en hypertensie.

† In gecontroleerde klinische studies waar linezolid is toegediend gedurende maximaal 28 dagen, is bij 2% 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 geneesmiddel gerelateerde 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.

Pediatrische patiënten

Veiligheidsdata uit klinische studies op basis van meer dan 500 pediatrische patiënten (vanaf geboorte tot 17 jaar) gaven geen aanwijzing dat het veiligheidsprofiel van linezolid voor pediatrische patiënten anders is dan voor 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. De volgende informatie kan echter nuttig 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. De twee primaire metabolieten van linezolid worden eveneens in zekere mate verwijderd door hemodialyse.

Tekenen van toxiciteit bij ratten na linezolid doseringen van 3000 mg/kg/dag waren verminderde activiteit en ataxie terwijl honden die werden behandeld met 2000 mg/kg/dag braken en tremoren ondervonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antibacteriële middelen.

ATC code: J01XX08

Algemene eigenschappen

Linezolid is een synthetisch, antibacterieel middel dat behoort tot een nieuwe klasse antimicrobiële middelen, de oxazolidinonen. Het bezit *in-vitro* activiteit tegen Grampositieve aerobe en anaerobe micro-organismen. Linezolid inhibeert selectief de bacteriële eiwitsynthese via een uniek werkingsmechanisme.

Het bindt speciaal aan een plaats op het bacteriële ribosoom (23S van de 50S subunit) en voorkomt de vorming van een functioneel 70S initiatiecomplex dat een essentiële component is van het translatieproces.

Het *in-vitro* postantibiotische effect (PAE) van linezolid voor *Staphylococcus aureus* was ongeveer twee uur. Bij metingen in diermodellen, was het *in-vivo* PAE 3,6 en 3,9 uur voor respectievelijk *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae*. Bij dieronderzoeken was de tijd, waarin de linezolidplasmaspiegel groter was dan de minimale inhibitoire concentratie (MIC) voor het infecterende organisme, de belangrijkste farmacodynamische parameter voor effectiviteit.

Breekpunten

De minimale inhibitoire concentratie (MIC) breekpunten vastgesteld door de "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST), voor stafylokokken en enterokokken zijn Gevoelig ≤ 4 mg/l en Resistent > 4 mg/l. Voor streptokokken (inclusief *S. pneumoniae*) zijn de breekpunten Gevoelig ≤ 2 mg/l en Resistent > 4 mg/l.

Niet-species gerelateerde MIC breekpunten zijn Gevoelig ≤ 2 mg/l en Resistent > 4 mg/l.

Niet-species gerelateerde breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van PK/PD data en zijn onafhankelijk van MIC verdelingen van specifieke soorten. Ze zijn alleen te gebruiken voor organismen die geen specifiek breekpunt hebben gekregen en niet voor die soorten waarvoor gevoeligheids-onderzoeken niet zijn aanbevolen.

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en met de tijd voor geselecteerde soorten variëren. Lokale informatie over resistentie is gewenst, met name wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig moet een deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van het middel voor een aantal type infecties op zijn minst twijfelachtig is.

Categorie	
<p><u>Gevoelige organismen</u></p> <p>Grampositieve aëroben: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Coagulase-negatieve stafylokokken <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* Groep C streptokokken Groep G streptokokken</p> <p>Grampositieve anaëroben : <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> soorten</p>	<p><u>Resistente organismen</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> soorten <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> soorten</p>

*Klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties

Hoewel linezolid enige *in-vitro* activiteit vertoont tegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* en *Mycoplasma pneumoniae*, zijn er onvoldoende gegevens om klinische effectiviteit aan te tonen.

Resistentie

Kruisresistentie

Het werkingsmechanisme van linezolid wijkt af van dat van andere antibioticaklassen. *In-vitro* onderzoeken met klinische isolaten (inclusief meticillineresistente stafylokokken, vancomycineresistente enterokokken, en penicilline- en erythromycine-resistente streptokokken) geven aan dat linezolid in het algemeen actief is tegen organismen die resistent zijn tegen een of meer andere klassen van antimicrobiële middelen.

Resistentie voor linezolid is geassocieerd met punt mutaties in het 23S rRNA.

Zoals gedocumenteerd bij andere antibiotica die toegepast worden bij patiënten met moeilijk te behandelen infecties en/of voor langdurige periodes, zijn met linezolid plotselinge afnames in gevoeligheid waargenomen. Resistentie voor linezolid is gemeld bij enterokokken, *Staphylococcus aureus* en coagulase-negatieve stafylokokken. Dit wordt over het algemeen geassocieerd met verlengde therapieduur en de aanwezigheid van prothetische materialen of abscessen zonder drain. Indien antibioticum-resistente organismen in het ziekenhuis worden aangetroffen, is het belangrijk om het beleid omtrent infectiecontrole goed te handhaven.

Informatie van klinische trials

Studies onder pediatrische populatie:

In een open studie werd de werkzaamheid van linezolid (10 mg/kg q8u) vergeleken met vancomycine (10-15mg/kg q6-24u) voor de behandeling van infecties bewezen door of vermoedelijk door resistente grampositieve pathogenen (inclusief nosocomiale pneumonie, gecompliceerde huid- en huidstructureelinfecties, katheter gerelateerde bacteriëmie, bacteriëmie door onbekende oorzaak, en andere infecties), bij kinderen vanaf de geboorte tot 11 jaar. Klinische genezingspercentages in de klinisch evalueerbare populatie waren respectievelijk 89,3% (134/150) en 84,5% (60/71) voor linezolid en vancomycine (95% betrouwbaarheidsinterval: -4.9, 14.6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dilizolen bevat voornamelijk (s)-linezolid dat biologisch actief is en gemetaboliseerd wordt tot inactieve derivaten.

Absorptie

Linezolid wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd na orale dosering. Maximale plasmaconcentraties worden binnen twee uur na inname bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van linezolid (orale en intraveneuze dosering in een cross-over onderzoek) is volledig (ongeveer 100%).

Absorptie wordt niet significant beïnvloed door voedsel en absorptie van de orale suspensie is gelijk aan de absorptie die wordt bereikt met de filmomhulde tabletten.

Plasma C_{max} en C_{min} (gemiddelde en [SD]) van linezolid bij steady-state na tweemaal daagse intraveneuze dosering van 600 mg zijn vastgesteld op respectievelijk 15,1 [2,5] mg/l en 3,68 [2,68] mg/l.

Bij een ander onderzoek na orale dosering van 600 mg tweemaal daags tot steady-state werden de C_{max} en C_{min} vastgesteld op respectievelijk 21,2 [5,8] mg/l en 6,15 [2,94] mg/l. Steady-state condities worden bereikt op de tweede doseringsdag.

Distributie

Het verdelingsvolume bij steady-state is gemiddeld ongeveer 40-50 liter bij gezonde volwassenen en is bij benadering gelijk aan het totale volume lichaamswater. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 31% en is niet concentratieafhankelijk.

Linezolid concentraties na meervoudige dosering zijn bepaald in verschillende vloeistoffen bij een beperkt aantal patiënten in studies met vrijwilligers. De ratio van linezolid in speeksel en zweet in verhouding tot plasma was respectievelijk 1,2:1,0 en 0,55:1,0. De ratio voor vloeistof in de epitheel laag

en alveolaire cellen van de long was respectievelijk 4,5:1,0 en 0,15:1,0 wanneer deze werd gemeten bij steady-state C_{max} . In een kleine studie bij patiënten met ventriculair-peritoneale shunts en niet-geïnfecteerde meninges, was de ratio van linezolid in cerebrospinaal vocht ten opzichte van plasma bij C_{max} 0,7:1,0 na meervoudige linezolid doses.

Biotransformatie

Linezolid wordt voornamelijk gemetaboliseerd door oxidatie van de morpholine-ring hetgeen voornamelijk resulteert in de vorming van twee inactieve open-ring carboxylzuurderivaten; de aminoethoxyazijnzuur-metaboliet (PNU-142300) en de hydroxyethylglycinemetaboliet (PNU-142586). De hydroxyethylglycinemetaboliet (PNU-142586) is de belangrijkste humane metaboliet en er wordt verondersteld dat deze via een niet-enzymatisch proces wordt gevormd. De aminoethoxyazijnzuurmetaboliet (PNU-142300) komt minder vaak voor. Andere minder vaak voorkomende, inactieve metabolieten zijn gekarakteriseerd.

Eliminatie

Bij patiënten met een normale nierfunctie of zwakke tot matige nierinsufficiëntie wordt linezolid onder steady-state condities voornamelijk uitgescheiden in de urine als PNU-142586 (40%), onveranderd linezolid (30%) en PNU-142300 (10%). Er wordt nagenoeg geen onveranderd linezolid gevonden in de feces terwijl ongeveer 6% en 3% van elke dosis voorkomt als respectievelijk PNU-142586 en PNU-142300.

De eliminatiehalfwaardetijd van linezolid is gemiddeld ongeveer 5-7 uur.

De niet-renale klaring bedraagt ongeveer 65% van de totale klaring van linezolid. Een kleine mate van niet-lineaire klaring is waargenomen bij toenemende linezolid doseringen.

Dit lijkt te worden veroorzaakt door een lagere renale en niet-renale klaring bij hogere linezolid concentraties. Het verschil in klaring is echter klein en wordt niet gereflecteerd in de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie:

Na enkelvoudige doses van 600 mg was er een 7-8-voudige toename in blootstelling aan de twee belangrijkste metabolieten van linezolid in plasma van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min). Er was echter geen toename van de AUC van het oorspronkelijke geneesmiddel. Hoewel er enige verwijdering van de voornaamste metabolieten van linezolid is door hemodialyse, waren de plasmaspiegels van metabolieten na enkelvoudige doseringen van 600 mg nog altijd aanzienlijk hoger na dialyse dan de plasmaspiegels die werden waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie of een zwakke tot matige nierinsufficiëntie.

Bij 24 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, van wie er 21 regelmatig hemodialyse ondergingen, waren de piekplasmaconcentraties van de twee voornaamste metabolieten na meerdere dagen doseren ongeveer het 10-voudige van de concentraties die werden gezien bij patiënten met een normale nierfunctie. De piekplasmaconcentraties van linezolid werden niet beïnvloed.

De klinische significantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld omdat er op dit moment beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie:

Beperkte gegevens indiceren dat de farmacokinetiek van linezolid, PNU-142300 en PNU-142586 onveranderd is bij patiënten met zwakke tot matige leverinsufficiëntie (d.w.z. Child-Pugh klasse A of B). De farmacokinetiek van linezolid bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (d.w.z. Child-Pugh klasse C) is niet geëvalueerd. Echter, aangezien linezolid wordt gemetaboliseerd door een niet-enzymatisch proces wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie het metabolisme significant verandert (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten (<18 jaar):

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van linezolid bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar). Daarom wordt het gebruik van linezolid bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen (zie rubriek 4.2). Nader onderzoek is noodzakelijk om een veilige en effectieve doseringsaanbeveling te kunnen vaststellen. Farmacokinetische studies wijzen uit dat na eenmalige of meervoudige dosering bij kinderen (in de leeftijd van 1 week tot 12 jaar), de linezolid klaring (gebaseerd op kg lichaamsgewicht) bij pediatrische patiënten groter was dan bij volwassenen, maar afnam met het toenemen van de leeftijd.

Bij kinderen van 1 week tot 12 jaar oud, gaf dagelijkse toediening van 10 mg/kg elke acht uur een blootstelling die de blootstelling benaderde die bij volwassenen werd bereikt met 600 mg tweemaal daags.

Bij neonaten tot 1 week oud, neemt de systemische klaring van linezolid (gebaseerd op kg lichaamsgewicht) snel toe in de eerste levensweek.

De grootste systemische blootstelling zal daarom bij neonaten, die dagelijks elke 8 uur 10 mg/kg krijgen de eerste dag na de geboorte optreden.

Gedurende de eerste levensweek wordt er echter geen excessieve accumulatie verwacht bij dit doseringsschema omdat de klaring in die periode snel toeneemt.

Bij adolescenten (12 tot 17 jaar oud) was de farmacokinetiek van linezolid vergelijkbaar met die bij volwassenen na een dosis van 600 mg. Daarom zal de blootstelling voor adolescenten, die elke 12 uur 600 mg krijgen toegediend, gelijk zijn aan wat is waargenomen bij volwassenen, die dezelfde dosis krijgen.

Bij pediatrische patiënten met ventriculoperitoneale shunts die linezolid 10 mg/kg kregen, om de 12 of om de 8 uur, werden variabele concentraties linezolid in het cerebrospinale vocht (CSV) gezien. Dit was na een enkele of meerdere doseringen van linezolid. Therapeutische concentraties werden niet consequent bereikt of behouden in het CSV. Het gebruik van linezolid voor de empirische behandeling van pediatrische patiënten met infecties van het centraal zenuwstelsel is daarom niet aanbevolen.

Ouderen:

De farmacokinetiek van linezolid is niet significant gewijzigd bij oudere patiënten van 65 jaar en ouder.

Vrouwelijke patiënten:

Vrouwen hebben een enigszins lager verdelingsvolume dan mannen en de gemiddelde klaring is afgenomen met ongeveer 20% na correctie voor lichaamsgewicht. Plasmaconcentraties zijn bij vrouwen hoger en dit kan deels worden toegeschreven aan de verschillen in lichaamsgewicht. Omdat de gemiddelde halfwaardetijd van linezolid niet significant verschilt bij mannen en vrouwen, wordt niet verwacht dat de plasmaconcentraties bij vrouwen substantieel zullen uitstijgen boven de concentraties waarvan bekend is dat ze goed verdragen worden. Dosisaanpassingen zijn daarom niet vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Linezolid verminderde fertiliteit en reproductieve prestatie van mannetjesratten bij blootstellingsniveaus die ongeveer gelijk zijn aan de niveaus bij mensen. Bij seksueel volwassen dieren waren deze effecten reversibel. Bij onvolwassen dieren die gedurende bijna de hele periode van seksuele rijping werden behandeld waren deze effecten niet reversibel. Abnormale morfologie van het spermatozoa in de testes van volwassen mannetjesratten, en hypertrofie en hyperplasie van de epitheelcellen in de epididymis werden waargenomen. Linezolid leek de rijping van spermatozoa van de rat te beïnvloeden. Toevoeging van testosteron had geen effect op door linezolid overgebrachte fertiliteitseffecten. Epididymale hypertrofie werd bij honden die gedurende 1 maand werden behandeld niet waargenomen, alhoewel veranderingen in het gewicht van de prostaat, testes en epididymis waarneembaar waren.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij muizen en ratten gaven geen bewijs van een teratogeen effect op blootstellingsniveaus van respectievelijk viermaal of gelijk aan die in mensen.

Dezelfde linezolid concentraties veroorzaakten bij muizen toxiciteit bij de moeder en waren gerelateerd aan een toename in embryosterfte inclusief volledig verlies van de nakomelingen, afgenomen lichaamsgewicht van de foetussen, en een verergering van de normale genetische predispositie voor de variatie in het sternum bij de muizensoort. Bij ratten werd een lichte toxiciteit bij de moeder opgemerkt bij blootstellingen lager dan de klinische blootstelling.

Matige foetale toxiciteit kwam tot uiting in verminderde foetale lichaamsgewichten, afgenomen ossificatie van de sternbrae, verminderde overleving van de nakomeling en lichte vertragingen in de maturatie werden opgemerkt. Dezelfde jongen gaven bij voortplanting bewijs van een reversibele en dosis gerelateerde toename van verlies van het bevruchte eitje voor implantatie in het endometrium, met een overeenkomende afname in fertiliteit. Bij konijnen kwam verminderd foetaal lichaamsgewicht alleen voor wanneer er sprake was van toxiciteit bij de moeder (klinische symptomen, verminderde toename in lichaamsgewicht en voedselconsumptie). Dit betrof lage blootstellingsniveaus van 0,06 maal in vergelijking met de te verwachten humane blootstelling gebaseerd op AUC's. Van deze soort is bekend dat ze gevoelig is voor de effecten van antibiotica.

Linezolid en zijn metabolieten worden in de moedermelk van ratten uitgescheiden en de waargenomen concentraties waren hoger dan die in het plasma van de moeder.

Linezolid veroorzaakte reversibele myelosuppressie bij ratten en honden.

Bij ratten die linezolid oraal 6 maanden kregen toegediend, was niet-reversibele, minimale tot matige axonale degeneratie van de grote beenzenuwen waargenomen bij 80 mg/kg/dag; minimale degeneratie van de grote beenzenuw was ook waargenomen bij 1 mannetje met deze dosering bij een 3-maanden tussentijdse necropsie. Gevoelige morfologische evaluatie van perfusie-gefixeerd weefsel was uitgevoerd om tekenen van optische zenuwdegeneratie te onderzoeken. Minimale tot matige optische zenuwdegeneratie was zichtbaar bij 2 tot 3 mannelijke ratten na 6 maanden van de dosering. Echter, de directe relatie met het geneesmiddel was twijfelachtig vanwege de acute aard van de bevinding en zijn asymmetrische verdeling. De waargenomen degeneratie van de optische zenuw was microscopisch vergelijkbaar met de spontane unilaterale optische zenuwdegeneratie gemeld bij ouder wordende ratten en kan een verergering zijn van de gebruikelijke verandering.

Preklinische gegevens die zijn gebaseerd op conventionele onderzoeken met herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit gaven geen speciale gevaren voor mensen te zien behalve deze vermeld in andere rubrieken van deze Samenvatting van de productkenmerken. Vanwege de korte periode dat het wordt toegediend en ontbreken van genotoxiciteit zijn er geen carcinogeniciteits/oncogeniciteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij citroenzuur (E 330)
Natriumhydroxide voor (E 524, voor pH aanpassing)
Glucose monohydraat
Natriumcitraat (E 331)
Hydrochloorzuur voor (E 507; voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen 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 met zijn eigen gebruiksaanwijzing. 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 (zie sectie 6.6).

Dilizolen oplossing voor intraveneuze infusie is fysisch onverenigbaar met de volgende verbindingen: amfotericine B, chloorpromazinehydrochloride, diazepam, pentamidine-isethionaat, erytromycine-lactobionaat, fenytoïnenatrium en sulfamethoxazol/trimethoprim. Het is bovendien chemisch onverenigbaar met ceftriaxonatrium.

6.3 Houdbaarheid

Voor opening: 3 jaar.

Na opening: Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij het risico op microbiële infecties door de reconstitutiemethode wordt uitgesloten. Indien het product niet direct gebruikt wordt zijn de bewaartijd en –omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur; bewaar de polyethyleen container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dilizolen wordt gepresenteerd als een heldere oplossing in enkele laag-densiteit polyethyleen infuuszakken met 300 ml (600 mg linezolid) oplossing.

De zakken worden geleverd in dozen van 1 of 10 zakken.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Slechts voor eenmalig gebruik.

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 mogen worden gebruikt. Gebruik deze infuuszakken niet in een serieschakeling. Alle ongebruikte vloeistof moet worden vernietigd. Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Sluit gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aan.

Linezolid oplossing voor intraveneuze infusie is verenigbaar met de volgende oplossingen: 5% glucoseoplossing voor intraveneuze infusie, 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie, Ringer-lactaatoplossing voor injectie (Hartmann's oplossing voor injectie).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Tsjechië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 111095

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2013
Datum van laatste verlenging: 12 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 maart 2025