1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Linezolid Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg linezolid.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ovaalvormige filmomhulde tablet, 18,8 mm lang, 9,9 mm breed en 6,4 mm dik, met aan een zijde de inscriptie “LZ600” en aan de andere zijde geen inscriptie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Nosocomiale pneumonie
- Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie

  Linezolid Sandoz 600 mg is geïndiceerd 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 linezolid een passende behandeling is, dient rekening gehouden te worden met de resultaten van microbiologische tests of informatie over de prevalentie van resistentie van Grampositieve bacteriën tegen antibacteriële stoffen (zie rubriek 5.1 voor de betreffende 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 infecties van de huid en weke delen (zie rubriek 4.4)

  Linezolid Sandoz 600 mg is alleen geïndiceerd voor de behandeling van gecompliceerde infecties van de huid en weke delen 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 bij patiënten met gecompliceerde infecties van de huid en weke delen bij een bewezen of vermoede gelijktijdige infectie met Gramnegatieve pathogenen uitsluitend te worden toegepast 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 mag alleen worden geïnitieerd in een ziekenhuisomgeving en na overleg met een relevante specialist zoals een microbioloog of infectioloog.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen over passend gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Linezolid oplossing voor intraveneuze infusie, filmomhulde tabletten en 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%.

Dosering
Aanbevolen dosering en behandelingsduur voor 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 reflecteren die 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 bij langer gebruik dan 28 dagen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Het is niet nodig om de aanbevolen dosis te verhogen of de behandelingsduur te verlengen bij infecties gepaard gaande met een gelijktijdige bacteriëmie.

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

Pediatrische patiënten:
Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van linezolid bij kinderen en adolescenten (<18 jaar oud) om een doseringsadvies te kunnen vaststellen (zie rubriek 5.1 en 5.2). Het gebruik van linezolid in deze leeftijdsgroep wordt daarom niet aanbevolen totdat er aanvullende gegevens beschikbaar zijn.

Oudere patiënten
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. CL_{CR} < 30 ml/min):
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Wegens de onbekende klinische significantie van hogere blootstelling (tot het 10-voudige) aan de twee primaire metabolieten van linezolid van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient linezolid bij deze patiënten met extra voorzichtigheid te worden gebruikt en alleen als het verwachte voordeel opweegt 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 metabolieten van linezolid worden in enige mate verwijderd door hemodialyse, maar de concentraties van deze metabolieten zijn na dialyse nog altijd aanzienlijk hoger dan die waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie of lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Linezolid dient daarom met extra voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan, en alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico.

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

Patiënten met leverinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er zijn echter beperkte klinische gegevens en aanbevolen wordt om linezolid bij deze patiënten alleen te gebruiken als het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening
De aanbevolen dosering linezolid dient tweemaal daags oraal te worden toegediend.

Toedieningsweg: oraal gebruik.
De filmomhulde tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.
De filmomhulde tabletten dienen heel met wat water te worden ingenomen.

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 monoamineoxidase A of B remmen (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 faciliteiten zijn voor een nauwkeurige observatie en voor controle van de bloeddruk:

- Patiënten met niet onder controle gebrachte hypertensie, feochromocytoom, carcinoïd, thyrotoxicose, bipolaire depressie, schizoaffectieve stoornis, acute verwardheid.

- Patiënten die een van de volgende geneesmiddelen innemen: serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.4), tricyclische antidepressiva, serotonine 5-HT1-receptoragonisten (triptanen), direct en indirect werkende sympathicomimetica (met inbegrip van de adrenerge bronchodilatatoren, pseudo-efedrine en fenylpropanolamine), vasopressieve stoffen (bijv. adrenaline en noradrenaline), dopaminerge stoffen (bijv. dopamine en dobutamine), pethidine, buprenorfine of buspiron.

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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie
Myelosuppressie (met inbegrip van anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) is gerapporteerd bij patiënten die linezolid kregen. In gevallen met bekende afloop stegen de betreffende hematologische parameters na stopzetten van linezolid opnieuw naar de waarden van voor 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 wordt daarom aangeraden bij: patiënten met bestaande anemie, granulocytopenie of trombocytopenie; patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen krijgen die de hemoglobinespiegels kunnen verlagen, 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 wordt het bij patiënten die linezolid krijgen, aangeraden wekelijks de volledige bloedwaarden (met inbegrip van hemoglobinespiegels, bloedplaatjes- en totale en gedifferentieerde leukocytaantallen) te monitoren, ongeacht de uitgangswaarden.

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 hadden vaker een bloedtransfusie nodig. Gevallen van anemie die een bloedtransfusie vereiste, zijn eveneens postmarketing gemeld; daarbij deden zich meer gevallen voor bij patiënten die een linezolidbehandeling 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 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 Grampositieve bloedstroominfecties
Een sterk verhoogde mortaliteit is waargenomen bij linezolid-behandelde patiënten vergeleken met 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 Grampositieve status van de infectie voor aanvang van de behandeling. Voor patiënten met een zuiver Grampositieve infectie waren de overlijdenspercentages overeenkomstig (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 voor 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 Gramnegatieve pathogenen tijdens de studie en overleden ten gevolge van Gramnegatieve 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 Gramnegatieve organismen alleen gebruikt te worden als er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.1). Onder deze omstandigheden dient gelijktijdig een behandeling tegen Gramnegatieve organismen te worden gestart.

Antibioticum-geassocieerde diarree en colitis
Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen, waaronder linezolid. Daarom is het belangrijk om bij patiënten die diarree vertonen na de toediening van een antibacterieel middel deze diagnose in overweging te nemen. In gevallen van vermoede of vastgestelde antibioticum-geassocieerde colitis kan stopzetting van linezolid nodig zijn. Geschikte behandelstrategieën dienen ingesteld te worden.

Met bijna alle antibiotica, ook met linezolid, zijn antibioticum-geassocieerde diarree en antibioticum-geassocieerde colitis gemeld, waaronder pseudomembraneuze colitis en *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree; de ernst hiervan 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 antibioticum-geassocieerde diarree of antibioticum-geassocieerde colitis vermoed wordt of bevestigd is, dient de lopende behandeling met antibiotica, waaronder 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 tegen 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 (bijvoorbeeld buprenorfine), zijn 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 gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen noodzakelijk is. In deze gevallen dienen patiënten nauwgezet geobserveerd worden op 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 ontwenningsverschijnselen optreden.

Perifere neuropathie en optische neuropathie
Zowel perifere neuropathie als optische neuropathie en optische neuritis, soms verergerend tot visusverlies, zijn gemeld bij patiënten behandeld met linezolid; deze meldingen betroffen voornamelijk patiënten die langer dan de maximaal aanbevolen duur van 28 dagen behandeld waren.

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 wordt een onmiddellijke evaluatie aanbevolen met indien nodig 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 tegen de potentiële risico's.

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

Convulsies
Convulsies zijn gemeld bij patiënten tijdens behandeling met linezolid. In de meeste van deze gevallen werd 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.

Monoamineoxidaseremmers
Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmer (MAOI); in de doseringen die gebruikt worden als antibacteriële therapie heeft het echter geen antidepressief effect. Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid bij toediening aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of gelijktijdige medicatie waardoor MAO-remming een risico voor hen zou kunnen vormen. Linezolid wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik onder deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de ontvanger mogelijk is (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gebruik met tyraminerijk voedsel
Aan patiënten moet worden ontraden om grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel te gebruiken (zie rubriek 4.5).

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, geneesmiddel-gerelateerde candidiasis tijdens de klinische studies. Indien superinfectie tijdens de behandeling voorkomt, dienen gepaste 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 (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Het wordt aanbevolen linezolid alleen te geven aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bijwerkingen op de mannelijke fertiliteit zijn gezien bij mannelijke ratten; de relevantie voor de mens is niet bekend (zie rubriek 4.6).

Klinische studies
De veiligheid en werkzaamheid van linezolid bij behandelingen langer dan 28 dagen zijn niet vastgesteld. In gecontroleerde klinische studies waren er geen patiënten met diabetische voetlaesies, decubitus of ischemische laesies, ernstige brandwonden of gangreen. Daarom is ervaring met het gebruik van linezolid voor de behandeling van deze condities beperkt.

Linezolide Sandoz bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers
Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmer (MAOI). Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid bij toediening aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of gelijktijdige medicatie waardoor MAO-remming een risico voor hen zou kunnen vormen. Linezolid wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de ontvanger mogelijk is (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Potentiële interacties met bloeddrukverhogend effect
Bij gezonde vrijwilligers met een normale bloeddruk versterkte linezolid het bloeddrukverhogende effect van pseudo-efedrine en fenylpropanolamine-hydrochloride. 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, van 14-18 mm Hg met pseudo-efedrine of fenylpropanolamine alleen en van 8-11 mm Hg met placebo. Er zijn geen vergelijkbare studies uitgevoerd bij patiënten met hypertensie. Aanbevolen wordt om de dosering van geneesmiddelen met een vasopressieve werking, waaronder 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 is onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De proefpersonen kregen dextromethorfan toegediend (tweemaal 20 mg, met een interval van 4 uur), met of zonder linezolid. Er werden bij gezonde proefpersonen die linezolid en dextromethorfan kregen 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 kreeg tijdens het gebruik van linezolid en dextromethorfan. Deze verschijnselen verdwenen na het staken van beide middelen.

Tijdens klinisch gebruik van linezolid samen met serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden (bijvoorbeeld buprenorfine), 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gebruik met tyraminerijk voedsel
Er is 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) enzymsysteem en het remt geen van de klinisch significante humane CYP-isovormen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid induceert evenmin de P450 iso-enzymen bij de rat. Daarom 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van linezolid bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij

dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). 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 metabolieten kunnen overgaan in de moedermelk, daarom dient de borstvoeding te worden gestopt voorafgaand aan en tijdens het gebruik.

Vruchtbaarheid
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 (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 visusstoornissen (zoals beschreven in rubriek 4.4 en 4.8) tijdens gebruik van linezolid en hun dient te worden geadviseerd geen auto te rijden of machines te bedienen indien een van deze symptomen optreedt.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaande tabel staat een overzicht van de bijwerkingen die met een frequentie ≥0,1% voorkwamen of die als ernstig werden beschouwd tijdens klinische onderzoeken waaraan meer dan 2000 volwassen patiënten meededen, die de aanbevolen linezoliddoseringen kregen tot een maximum van 28 dagen.

Ongeveer 22% van de patiënten kregen last van bijwerkingen; de meest gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (2,1%), diarree (4,2%), misselijkheid (3,3%) en candidiasis (met name oraal [0,8%] en vaginaal [1,1%], zie tabel beneden). De meest gemelde geneesmiddel-gerelateerde 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 geneesmiddel-gerelateerde bijwerking ondervonden.

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

De volgende bijwerkingen zijn gezien en gemeld tijdens de behandeling met linezolid met de volgende frequenties: zeer vaak (≥1/10); 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).

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen	candidiasis, orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmel-infectie	vaginitis		antibioticum-geassocieerde colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		leukopenie*, neutropenie, trombocytopenie*, eosinofilie		myelosuppressie*, pancytopenie*, anemie*†, sideroblastische anemie*
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				lactaatacidose*, hyponatriëmie
Psychische stoornissen		slapeloosheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, smaak-verandering (metaal-smaak)	duizeligheid, hypesthesie, paresthesie		serotoninesyndroom**, convulsies*, perifere neuropathie*
Oog-aandoeningen		wazig zien*		optische neuropathie*, optische neuritis*, visusverlies*, veranderingen in de gezichtsscherpte of in het kleurenzien*, veranderingen in gezichtsveldstoornis*
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen		tinnitus		
Hart-aandoeningen			aritmie (tachycardie)	
Bloedvat-aandoeningen		hypertensie, flebitis, tromboflebitis	voorbijgaande ischemische aanvallen	

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree, misselijkheid, braken	pancreatitis, gastritis, plaatselijke of algemene buikpijn, obstipatie, droge mond, dyspepsie, glossitis, zachte ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of -stoornis		oppervlakkige gebitsverkleuring
Lever- en gal-aandoeningen	abnormale leverfunctie-testen; verhoogd ASAT, ALAT of alkalische fosfatase	verhoogd totaal bilirubine		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		urticaria, dermatitis, diaforese, pruritus, rash		bulleuze huidaandoeningen zoals die omschreven als Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, alopecia
Nier- en urineweg-aandoeningen	verhoogd BUN	polyurie, verhoogd creatinine	nierfalen	
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		vulvovaginale stoornis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		koude rillingen, vermoeidheid, koorts, toegenomen dorst, plaatselijke pijn		

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Onderzoeken	Chemie verhoogd LDH, creatine kinase, lipase, amylase of niet-nuchtere glucose verlaagd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat	Chemie verhoogd natrium of calcium verlaagd niet-nuchtere glucose verhoogd of verlaagd chloride		
	Hematologie verhoogde neutrofielen of eosinofielen verlaagd hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen	Hematologie verhoogd aantal reticulocyten verlaagd aantal neutrofielen		

* Zie rubriek 4.4
** Zie rubriek 4.3 en 4.5
† Zie hieronder

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

†In gecontroleerde klinische studies waar linezolid gedurende maximaal 28 dagen werd toegediend, is bij minder dan 0,1% van de patiënten anemie gemeld. In een “compassionate-use” programma met

patiënten met levensbedreigende infecties en onderliggende comorbiditeiten, was 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
Veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken gebaseerd op meer dan 500 pediatrische patiënten (van geboorte tot 17 jaar) wijzen er niet op dat het veiligheidsprofiel van linezolid bij pediatrische patiënten verschilt van dat bij 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 gemeld. 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 linezoliddoseringen 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 heeft *in vitro* activiteit tegen aërobe Grampositieve bacteriën en anaërobe micro-organismen. Linezolid remt selectief de bacteriële eiwitsynthese via een uniek werkingsmechanisme. Het bindt specifiek 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 dat de linezolidplasmaspiegel groter was dan de minimale remmingsconcentratie (MIC) voor het infecterende organisme, de belangrijkste farmacodynamische parameter voor effectiviteit.

Breekpunten
Breekpunten voor de minimale remmingsconcentratie (MIC) vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibilty Testing (EUCAST) voor stafylokokken en enterokokken zijn Gevoelig ≤4 mg/l en Resistent >4 mg/l. Voor streptokokken (met inbegrip van S. *pneumoniae*) zijn de breekpunten Gevoelig ≤2 mg/l en Resistent >4 mg/l.
Niet-speciesgerelateerde MIC breekpunten zijn Gevoelig ≤2 mg/l en Resistent >4 mg/l.
Niet-speciesgerelateerde breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van PK/PD data en zijn onafhankelijk van MIC verdelingen van specifieke species. Ze zijn alleen te gebruiken voor organismen die geen specifiek breekpunt hebben gekregen en niet voor die species waarvoor gevoeligheidsonderzoek niet wordt aanbevolen.

Gevoeligheid
De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien noodzakelijk dient deskundig advies te worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

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

* 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 (waaronder methicilline-resistente stafylokokken, vancomycine-resistente enterokokken, en penicilline- en erytromycine-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 puntmutaties in het 23S rRNA.

Zoals gedocumenteerd bij andere antibiotica die toegepast worden bij patiënten met moeilijk te behandelen infecties en/of voor lange periodes, is met linezolid het verschijnen van een afname van gevoeligheid waargenomen. Resistentie voor linezolid is gemeld bij enterokokken, *Staphylococcus aureus* en coagulase-negatieve stafylokokken. Dit is over het algemeen gepaard gegaan met verlengde therapieduur en de aanwezigheid van prothetische materialen of abcessen zonder drain. Wanneer antibioticum-resistente organismen worden aangetroffen in het ziekenhuis, is het belangrijk om het beleid omtrent infectiebeheersing te benadrukken.

Informatie uit klinische onderzoeken
Onderzoeken met de pediatrische bevolking:
In een open onderzoek is de werkzaamheid van linezolid (10 mg/kg q8u) vergeleken met die van vancomycine (10-15 mg/kg q6-24u) bij de behandeling van infecties door vermoede of bewezen resistente Grampositieve pathogenen (waaronder nosocomiale pneumonie, gecompliceerde huid- en huidstructuurinfecties, katheter-gerelateerde bacteriëmie, bacteriëmie van onbekende oorsprong en andere infecties) bij kinderen vanaf de geboorte tot 11 jaar. Klinische genezingspercentages in de klinisch beoordeelbare populaties waren 89,3% (134/150) en 84,5% (60/71) voor respectievelijk linezolid en vancomycine (95% BI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Linezolid Sandoz 600 mg bevat voornamelijk (s)-linezolid, dat biologisch actief is en wordt gemetaboliseerd tot inactieve derivaten.

Absorptie
Linezolid wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden binnen twee uur na inname bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van linezolid (orale en intraveneuze toediening in een cross-over onderzoek) is volledig (ongeveer 100%). De absorptie wordt niet significant beïnvloed door voedsel en de absorptie van de orale suspensie is gelijk aan die bereikt met de filmomhulde tabletten.

De plasma C_{max} en C_{min} (gemiddelde en [SD]) van linezolid bij steady-state na tweemaal daagse intraveneuze toediening van 600 mg zijn respectievelijk 15,1 [2,5] mg/l en 3,68 [2,68] mg/l. Bij een ander onderzoek na orale toediening van 600 mg tweemaal daags tot steady-state waren de C_{max} en

C_{min} respectievelijk 21,2 [5,8] mg/l en 6,15 [2,94] mg/l. Steady-state condities worden bereikt op de tweede toedieningsdag.

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

Linezolidconcentraties na meervoudige toediening zijn bepaald in verschillende vloeistoffen bij een beperkt aantal patiënten in studies met vrijwilligers. De ratio van linezolid in speeksel en zweet tot plasma was respectievelijk 1,2:1,0 en 0,55:1,0. De ratio voor vloeistof in de epitheellaag 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 ventriculo-peritoneale shunts en niet-geïnfecteerde meninges was de ratio van linezolid in cerebrospinale vloeistof tot plasma bij C_{max} 0,7:1,0 na meervoudige linezolidtoediening.

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

Eliminatie
Bij patiënten met een normale nierfunctie of lichte 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 wordt gezien bij toenemende linezoliddoses. Dit lijkt te worden veroorzaakt door een lagere renale en niet-renale klaring bij hogere linezolidconcentraties. Het verschil in klaring is echter klein en wordt niet weerspiegeld in de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd.

Speciale populaties
Patiënten met nierinsufficiëntie:
Na enkelvoudige doses van 600 mg was er een 7-8-voudige toename van 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 toediening van 600 mg na dialyse nog altijd aanzienlijk hoger dan de plasmaspiegels gezien bij patiënten met een normale nierfunctie of een lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Bij 24 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, van wie er 21 regelmatig gehemodialyseerd werden, waren de piekplasmaconcentraties van de twee voornaamste metabolieten na toediening gedurende

meerdere dagen ongeveer het 10-voudige van de concentraties die werden gezien bij patiënten met een normale nierfunctie. Er was geen effect op de piekplasmaspiegels van linezolid.

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

Patiënten met leverinsufficiëntie:
Beperkte gegevens wijzen erop dat de farmacokinetiek van linezolid, PNU-142300 en PNU-142586 onveranderd is bij patiënten met lichte 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.,Aangezien linezolid echter wordt gemetaboliseerd door een niet-enzymatisch proces, wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis het metabolisme significant verandert (zie rubriek 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 toediening bij kinderen (in de leeftijd van 1 week tot 12 jaar) de linezolidklaring (gebaseerd op kg lichaamsgewicht) bij pediatrische patiënten groter was dan bij volwassenen, maar afnam met het stijgen van de leeftijd.

Bij kinderen van 1 week tot 12 jaar oud gaf toediening van dagelijks elke 8 uur 10 mg/kg een blootstelling die overeenkwam met die bij volwassenen na 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 bij neonaten die dagelijks elke 8 uur 10 mg/kg krijgen, zal daarom 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 ventriculo-peritoneale shunts die ofwel om de 12 uur ofwel om de 8 uur 10 mg/kg linezolid kregen toegediend, werden variabele linezolidconcentraties waargenomen in de cerebrospinale vloeistof (CSV) na een enkele of meervoudige toediening van linezolid. Therapeutische concentraties werden niet consistent bereikt of gehandhaafd in de CSV. Daarom wordt het gebruik van linezolid niet aangeraden bij de empirische behandeling van pediatrische patiënten met infecties aan het centrale zenuwstelsel.

Oudere patiënten:
De farmacokinetiek van linezolid is niet significant anders bij oudere patiënten van 65 jaar en ouder.

Vrouwelijke patiënten:
Vrouwen hebben een enigszins lager verdelingsvolume dan mannen en de gemiddelde klaring na correctie voor lichaamsgewicht is ongeveer 20% lager. Plasmaconcentraties zijn hoger bij vrouwen 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 echter niet verwacht dat de plasmaconcentraties bij vrouwen substantieel hoger zullen zijn dan de bekend goed verdragen concentraties en derhalve zijn geen dosisaanpassingen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij muizen en ratten gaven geen bewijs voor een teratogeen effect bij blootstellingniveaus van respectievelijk viermaal of gelijk aan die verwacht in mensen. Dezelfde linezolidconcentraties veroorzaakten bij muizen toxiciteit bij de moeder en hielden verband met een toename van de embryosterfte, waaronder volledig verlies van de nakomelingen, verlaagd lichaamsgewicht van de foetussen en een verergering van de normale genetische predispositie voor variaties in het sternum bij de muizensoort. Bij ratten werd een lichte toxiciteit bij de moeder gezien bij blootstellingen lager dan de verwachte klinische blootstelling. Een geringe mate van foetale toxiciteit kwam tot uiting in verlaagd foetaal lichaamsgewicht, afgenomen ossificatie van sternum en vertebrae, verminderde overleving van de nakomelingen en lichte vertragingen in de rijping. Bij voortplanting vertoonden deze jongen een reversibele, dosisgerelateerde toename van pre-implantatieverliezen met een overeenkomstige afname van fertiliteit. Bij konijnen kwam verminderd foetaal lichaamsgewicht alleen voor in aanwezigheid van toxiciteit bij de moeder (klinische symptomen, verminderde toename van lichaamsgewicht en voedselconsumptie) bij 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 6 maanden lang linezolid oraal kregen toegediend, werd niet-reversibele, minimale tot lichte axonale degeneratie van de grote beenzenuwen waargenomen bij 80 mg/kg/dag; minimale degeneratie van de grote beenzenuw werd ook waargenomen bij 1 mannetje met deze dosering bij een tussentijdse necropsie na 3 maanden. Gevoelige morfologische evaluatie van perfusie-gefixeerd weefsel werd uitgevoerd om tekenen van optische zenuwdegeneratie te onderzoeken. Minimale tot matige optische zenuwdegeneratie was zichtbaar bij 2 van 3 mannelijke ratten na toediening gedurende 6 maanden. Een directe relatie met het geneesmiddel was echter twijfelachtig vanwege de

acute aard van de bevinding en de asymmetrische verdeling ervan. 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, gebaseerd op conventionele onderzoeken met herhaaldedosistoxiciteit en genotoxiciteit, gaven geen speciale gevaren voor mensen te zien buiten die vermeld in andere rubrieken van deze Samenvatting van de productkenmerken. Gezien de korte periode dat het wordt toegediend en het ontbreken van genotoxiciteit in de standaard reeks onderzoeken zijn er geen carcinogeniteits/oncogeniteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstoffen (kern):
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumzetmeelglycolaat type A
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Hulpstoffen (coating):
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking:

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 113822

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 2014
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 27 maart 2024.