1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor infusie bevat 2 mg linezolid.
Elke 300 ml infusiezak of fles bevat 600 mg linezolid.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke 300 ml bevat tevens 13,7 g glucose en 114 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie
Freeflex zakken: Isotone, heldere, kleurloze tot gele oplossing praktisch vrij van deeltjes.
KabiPac flessen: Isotone, heldere, kleurloze tot gele of licht bruinachtige oplossing praktisch vrij van deeltjes.

pH: 4,6-5,0
Osmolaliteit: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nosocomiale pneumonie
Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie

Linezolid Fresenius Kabi 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 Linezolid Fresenius Kabi 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)

Linezolid Fresenius Kabi 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.

Officiële richtlijnen over passend gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Linezolid Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor infusie, kan 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 pathogeen, de plaats en de ernst van de infectie en van de klinische respons van de patiënt.

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

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

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

Pediatrische patiënten:
De veiligheid en werkzaamheid van linezolid bij kinderen < 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Nierinsufficiëntie:
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 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 metabolieten van linezolid bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dient linezolid bij deze patiënten met extra voorzichtigheid te worden gebruik 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 metabolieten van linezolid worden in enige mate verwijderd door hemodialyse, maar de concentraties van deze metabolieten zijn nog altijd aanzienlijk hoger na dialyse dan de concentraties die worden waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie of zwakke tot matige nierinsufficiëntie.

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

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

Leverinsufficiëntie:
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er zijn echter beperkte klinische gegevens en 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 infusie dient te worden toegediend over een periode van 30 tot 120 minuten.

4.3 Contra-indicaties

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

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

Linezolid dient niet te worden toegediend aan patiënten met de volgende onderliggende klinische aandoeningen of aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met de volgende geneesmiddelen, tenzij er mogelijkheden zijn voor een nauwkeurige observatie van de patiënt en voor controle van de bloeddruk:
- Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, feochromocytoom, carcinoïd, thyrotoxicose, bipolaire depressie, schizoaffectieve stoornis, acute verwardheid.
- Patiënten die één van de volgende geneesmiddelen innemen: serotonine heropnameremmers (zie rubriek 4.4), tricyclische antidepressiva, serotonine 5-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 metabolieten 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) werd gerapporteerd bij patiënten die linezolid kregen. In gevallen met bekende afloop stegen de getroffen hematologische parameters bij stopzetten van linezolid opnieuw naar de waarden vóór de start van de behandeling. Het risico op deze effecten lijkt gebonden te zijn aan de behandelingsduur. Oudere patiënten die met linezolid worden behandeld, kunnen een groter risico op bloeddyscrasie lopen dan jongere patiënten.
Trombocytopenie kan vaker optreden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, ongeacht of zij dialyse ondergaan. Nauwgezet monitoren van bloedwaarden is daarom aangeraden bij: patiënten met bestaande anemie, granulocytopenie of trombocytopenie; patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen krijgen die de hemoglobinespiegels kunnen laten dalen, het aantal bloedcellen kunnen onderdrukken of het aantal bloedplaatjes of hun functie negatief beïnvloeden; patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; patiënten die langer dan 10 tot 14 dagen behandeld worden. Linezolid zou alleen aan deze patiënten toegediend moeten worden als de mogelijkheid bestaat hemoglobinespiegels, bloedwaarden en het aantal bloedplaatjes nauwgezet te monitoren.

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

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

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

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

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

Antibioticumgeassocieerde diarree en colitis

Met bijna alle antibiotica, inclusief linezolid, werden antibioticumgeassocieerde diarree en antibioticageassocieerde colitis, inclusief pseudomembraneuze colitis en *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree gemeld, waarvan de ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na het gebruik van linezolid. Wanneer antibioticumgeassocieerde diarree of antibioticumgeassocieerde colitis vermoed wordt of bevestigd is, dient de lopende antibioticumbehandeling, inclusief linezolid, stopgezet te worden en dienen onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen genomen te worden. In deze situaties zijn geneesmiddelen die de peristaltiek onderdrukken gecontra-indiceerd.

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

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

Serotoninesyndroom
Bij gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden, werden spontane meldingen van serotoninesyndroom gerapporteerd (zie rubriek 4.5). 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 patiënten nauwgezet geobserveerd worden voor verschijnselen en symptomen van serotoninesyndroom zoals cognitieve disfunctie, hyperpyrexie, hyperreflexie en coördinatiestoornissen. Als verschijnselen of symptomen optreden dienen artsen de stopzetting van één of beide middelen te overwegen; als het gelijktijdig toegediende serotonerge middel stopgezet wordt, kunnen ontwenningsverschijnselen optreden.

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

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

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

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

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

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

Monoamino-oxidase-inhibitoren
Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI); in de doseringen die gebruikt worden in de antibacteriële therapie, heeft het echter geen antidepressief effect. Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid indien toegediend aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waardoor ze kans zouden kunnen lopen op MAO-inhibitie. Linezolid wordt bijgevolg niet aanbevolen voor gebruik onder deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de ontvanger mogelijk is (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gebruik met tyramine-rijk voedsel
Patiënten moet worden ontraden om grote hoeveelheden tyramine-rijk voedsel te gebruiken (zie rubriek 4.5).

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

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

Speciale populaties
Linezolid dient met bijzondere voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en alleen wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2)

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

Verminderde fertiliteit
Linezolid verminderde de fertiliteit van volwassen mannelijke ratten reversibel en induceerde abnormale spermamorfologie bij blootstelling aan spiegels ongeveer gelijk aan die verwacht bij de mens; mogelijke effecten van linezolid op het humane mannelijke reproductiesysteem zijn niet bekend (zie rubriek 5.3).

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

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

Hulpstoffen

Glucose

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Potentiële interacties met bloeddruk verhogend effect
Bij gezonde vrijwilligers met een normale bloeddruk versterkte linezolid het bloeddruk verhogend 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 mmHg met linezolid alleen, van 14 – 18 mm Hg met pseudo-efedrine of fenylpropanolamine alleen en van 8 – 11 mm Hg met placebo. Er werden geen vergelijkbare studies uitgevoerd bij patiënten met hypertensie. Aanbevolen wordt om de doseringen van geneesmiddelen met een vasopressieve werking, inclusief de dopaminerge stoffen, zorgvuldig te titreren om de gewenste respons te bereiken in geval van gelijktijdige toediening met linezolid.

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

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

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

Gebruik met tyramine-rijk voedsel

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van linezolid bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren hebben reproductieve toxiciteit 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
Uit dieronderzoek is gebleken dat linezolid een daling van de vruchtbaarheid veroorzaakte (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 rubrieken 4.4 en 4.8) tijdens gebruik van linezolid en hen dient te worden geadviseerd geen auto te rijden of machines te bedienen indien één van deze symptomen optreedt.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die met de frequentie gebaseerd op alle causaliteitsgegevens uit klinische onderzoeken waarin meer dan 6000 volwassen patiënten de

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

De volgende bijwerkingen werden opgemerkt en gemeld tijdens de behandeling met linezolid met de volgende frequenties: zeer vaak (≥ 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/orgaan-klasse	**Vaak (≥1/100 tot <1/10)**	**Soms (≥1/1.000 tot <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis, orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmelinfectie.	Antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis*, vaginitis		
Bloed- en lymfestelselaan-doeningen	trombocytopenie *, anemie* †	pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eosinofilie	sideroblastische anemie*	Myelosuppressie*
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		hyponatriëmie	Lactaatacidose*	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, smaak-verandering (metaalsmaak) Duizeligheid	convulsies*, Perifere neuropathie*, hypo-esthesie, paresthesie		Serotonine- syndroom**,
Oogaan-doeningen		Optische neuropathie*, wazig zien*	veranderingen van gezichtsveld-stoornissen *	optische neuritis*, visusverlies*, veranderingen in de gezichts- scherpte* of in het kleurenzien*,

Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus		
Hartaan-doeningen		Aritmie (tachycardie)		
Bloedvat-aandoeningen	Hypertensie,	Voorbijgaande ischemische aanvallen flebitis,		
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken plaatselijke of algemene buikpijn, dyspepsie, obstipatie	Pancreatitis, gastritis, opgezette buik, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of afwijking	Oppervlakkige tandverkleuring	
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie-testen, ver-hoogde ASAT, ALAT of alkalische fosfatase	Verhoogd totaal bilirubine		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	pruritus, rash	angio-oedeem, urticaria, bulleuze dermatitis, dermatitis, diaforese	toxische epidermale necrolyse#, Stevens-Johnson-syndroom#, overgevoeligh eidsvasculitis	alopecia
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verhoogd BUN	Nierfalen Polyurie, verhoogde creatinine		
Voortplantings-stelsel- en borstaan-doeningen		Vulvovaginale stoornis		
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	koorts, plaatselijke pijn	Koude rillingen, vermoeidheid, pijn op de injectieplaats, toegenomen dorst,		

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

* Zie rubriek 4.4.
** Zie rubrieken 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 als ernstig beschouwd: plaatselijke buikpijn, voorbijgaande ischemische aanvallen en hypertensie.

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

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

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

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via 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 blijken te zijn:
Ondersteunende zorg wordt geadviseerd samen met handhaving van glomerulaire filtratie. Ongeveer 30% van een dosis linezolid wordt verwijderd tijdens een drie uur durende hemodialysebehandeling, maar er zijn geen gegevens beschikbaar over de verwijdering van linezolid door middel van peritoneale dialyse of hemoperfusie. 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: J 01 XX 08

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 inhibeert 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, waarin de linezolidplasmaspiegel groter was dan de minimale inhibitoire concentratie (MIC) voor het infecterende organisme, de belangrijkste farmacodynamische parameter voor effectiviteit.

Breekpunten
Minimale inhibitoire concentratie (MIC) breekpunten vastgesteld door de “European Committee on Antimicrobial Susceptibilty Testing” (EUCAST) worden hieronder weergegeven.

EUCAST klinische (MIC) breekpunten voor Linezolid **(2022-01-01, v 12.0)**)

	Gevoelig	Resistent
Bacillus spp. uitgezonderd B. anthracis	≤2 mg/L	>2 mg/L
Corynebactierium spp.	≤2 mg/L	>2 mg/L
Staphylococcus spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus groep A, B, C en G*	≤ 2 mg/L	>2 mg/L
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 mg/L	>2 mg/L
Niet-species- gerelateerde breekpunten	≤ 2 mg/L	>2 mg/L

**Niet gevoelige isolaten zijn zeldzaam of nog niet gerapporteerd. Het resultaat van de identificatie en de antimicrobiële gevoeligheidstest op een dergelijk isolaat moet worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd*.

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 gezocht wanneer lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste sommige typen van infecties twijfelachtig is.

Categorie
Gevoelige organismen **Gram positieve aëroben**: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Coagulase-negatieve stafylokokken *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Groep C streptokokken Groep G streptokokken **Gram positieve anaëroben**: *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaërobiose* *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 (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 abcessen zonder drain.

Indien antibioticum-resistente organismen in het ziekenhuis worden aangetroffen, is het belangrijk om het beleid omtrent infectiecontrole goed te benadrukken.

Informatie uit klinische onderzoeken

Onderzoeken met de pediatrische bevolking:
In een open onderzoek werd de werkzaamheid van linezolid (10 mg/kg q8u) vergeleken met vancomycine (10-15 mg/kg q6-24u) bij de behandeling van infecties door vermoede of bewezen resistente grampositieve pathogenen (inclusief nosocomiale pneumonie, gecompliceerde huid- en huidstructuurinfecties, catheter-gerelateerde bacteriëmie, bacteriëmie met onbekende bron en andere infecties) bij kinderen vanaf de geboorte tot 11 jaar. Klinische herstelpercentages in de 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 bevat voornamelijk (s)-linezolid dat biologisch actief is en wordt gemetaboliseerd 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 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 ventriculair-peritoneale shunts en niet-geïnfecteerde meninges, was de ratio van linezolid in cerebrospinale vloeistof 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 linezoliddoseringen.
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 weerspiegeld 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 piekplasmaspiegels 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 sectie 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 toegediend ofwel om de 12 uur ofwel om de 8 uur, werden variabele linezolidconcentraties waargenomen in de cerebrospinale vloeistof (CSV) na een enkele of meervoudige dosering van linezolid. Therapeutische concentraties werden niet consistent bereikt of op niveau gehouden in het CSV. Daarom wordt het gebruik van linezolid niet aangeraden bij de empirische behandeling van pediatrische patiënten met infecties aan het centrale zenuwstelsel.

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. Echter, 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 en derhalve zijn geen dosisaanpassingen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Linezolid verminderde fertiliteit en reproductieve prestatie van mannetjesratten bij blootstellingniveaus 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 blootstellingniveaus van respectievelijk vierrmaal of gelijk aan die in mensen. Dezelfde linezolidconcentraties 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, 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 sternebrae (sternum en vertebrae), verminderde overleving van de nakomeling en lichte vertragingen in de maturatie werden opgemerkt. Dezelfde jongen gaven bij voortplanting bewijs van een reversibele, dosisgerelateerde 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 in aanwezigheid van toxiciteit bij de moeder (klinische symptomen, verminderde toename in 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 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 assymetrische 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 productinformatietekst. 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

Glucose monohydraat
Natriumcitraat (E331)
Citroenzuur
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
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 infusievloeistof die hiermee verenigbaar is (zie rubriek 6.6).

Het is bekend dat linezolid fysisch onverenigbaar is met de volgende verbindingen: amfotericine B, chloorpromazinehydrochloride, diazepam, pentamidine-isethionaat, erytromycinelactobionaat, fenytoïnenatrium en sulfamethoxazol/trimethoprim.
Het is bovendien chemisch onverenigbaar met ceftriaxonnatrium.

6.3 Houdbaarheid

Voor openen: 3 jaar

Chemische en fysische in-use stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C en 25°C.
Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij de manier van openen het risico op microbiële contaminatie voorkomt.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Freeflex zakken: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (overzak en doos) tot aan het gebruik ter bescherming tegen licht.

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Latexvrije, uit meerdere lagen bestaande polyolefine Freeflex infuuszakken, voor éénmalig gebruik, klaar voor gebruik, verpakt in een overzak van laminaatfolie (polyester/polypropyleen aluminium film).

Of

Lage densiteit polyethyleen flessen (KabiPac) als primaire verpakking afgesloten met een dop die een rubberen stopper bevat voor het inbrengen van de naald.

De zak of fles bevat 300 ml oplossing.
Verpakkingsgrootten:
Polyolefine zak (Freeflex): 10, 30 of 50 infuuszakken.
Polyethyleen fles (KabiPac): 10, 30 of 50 flessen (per stuk verpakt).
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Freeflex zakken
Verwijder de overzak niet eerder dan vlak voor gebruik. Controleer de infuuszak op microscheurtjes 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. Gooi alle niet gebruikte oplossing weg. Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
Sluit gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aan.

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

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

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

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10E
3712BC Huis ter Heide

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

RVG 114296

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 december 2014
Datum van laatste verlening: 1 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 3: 16 februari 2024