

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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.

Wit tot crèmekleurige, aan beide kanten bolle, ovale filmomhulde tablet van 18,8 mm lang, 9,9 mm breed en 6,4 mm dik gemarkeerd met 'LZ600' aan de ene kant en effen aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Nosocomiale pneumonie
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie

Linezolid Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en nosocomiale pneumonie als men weet of vermoedt dat ze veroorzaakt zijn door gevoelige Gram-positieve bacteriën. Om te bepalen of linezolid een geschikte behandeling is, hoort men rekening te houden met de resultaten van het microbiologische onderzoek of informatie over de prevalentie van resistentie van Gram-positieve bacteriën tegen antibacteriële middelen (zie rubriek 5.1 voor de geschikte organismen).

Linezolid is niet actief tegen infecties veroorzaakt door Gram-negatieve pathogenen. Er moet gelijktijdig een specifieke behandeling tegen Gram-negatieve organismen worden opgestart wanneer een Gram-negatief pathogeen is aangetoond of wordt vermoed.

- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke weefsels (zie rubriek 4.4).

Linezolid Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van gecompliceerde infecties van de huid en de weke weefsels **alleen** wanneer het microbiologische onderzoek heeft uitgewezen dat de infectie is veroorzaakt door gevoelige Gram-positieve bacteriën.

Linezolid is niet actief tegen infecties veroorzaakt door Gram-negatieve pathogenen. Bij patiënten met gecompliceerde infecties van de huid en de weke weefsels van wie men weet of vermoedt dat ze een co-infectie hebben met Gram-negatieve organismen, dient linezolid alleen gebruikt te worden als er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.4). Onder deze omstandigheden moet er gelijktijdig een behandeling tegen Gram-negatieve organismen worden opgestart.

Met linezolid dient er enkel gestart te worden in een ziekenhuisomgeving en na consultatie van een relevante specialist zoals een microbioloog of een specialist in infectieziekten.

Officiële richtlijnen over verantwoord gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Linezolid oplossing voor infusie, filmomhulde tabletten of orale suspensie kunnen worden gebruikt als initiële behandeling. Patiënten die de behandeling beginnen met de parenterale formulering kunnen worden overgeschakeld naar een van beide orale presentaties indien klinisch aangewezen. 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 de pathoëen, de plaats en de ernst van de infectie, en de klinische respons van de patiënt.

De volgende aanbevelingen voor de duur van de behandeling weerspiegelen de aanbevelingen in de klinische studies. Kortere behandelingen kunnen geschikt zijn voor sommige types infectie, maar zijn niet geëvalueerd in klinische studies.

De maximale behandelingsduur bedraagt 28 dagen. De veiligheid en de doeltreffendheid van de toediening van linezolid gedurende meer dan 28 dagen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosis of behandelingsduur hoeft niet verhoogd te worden bij infecties die gepaard gaan met bacteriëmie.

De aanbevolen doseringen voor de oplossing voor infusie en de tabletten/het granulaat voor orale suspensie zijn identiek en zijn de volgende:

Infecties	Dosering	Duur van behandeling
Nosocomiale pneumonie	600 mg tweemaal	10-14 opeenvolgende dagen
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	daags	
Gecompliceerde infecties van de huid en weke weefsels	600 mg tweemaal daags	

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van linezolid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar om doseringsaanbevelingen te kunnen geven (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2). Daarom wordt het gebruik van linezolid in deze leeftijdsgroep niet aanbevolen zolang er geen bijkomende gegevens beschikbaar zijn.

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Patiënten met een nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. $CL_{CR} < 30$ ml/min):

Er is geen dosisaanpassing vereist. Wegens de onbekende klinische betekenis van een verhoogde blootstelling (tot 10 keer) aan de twee belangrijkste metaboliëten van linezolid bij patiënten met

ernstige nierinsufficiëntie, dient linezolid bij deze patiënten met bijzondere voorzichtigheid gebruikt te worden en alleen als men denkt dat het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico.

Aangezien ongeveer 30% van een linezolidosis verwijderd wordt tijdens een hemodialysesessie van 3 uur, dient linezolid te worden gegeven na dialyse bij patiënten die een dergelijke behandeling ondergaan. De voornaamste metabolieten van linezolid worden voor een deel verwijderd door hemodialyse, maar de concentraties van deze metabolieten zijn nog altijd aanzienlijk hoger na dialyse dan die waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie of zwakke tot matige nierinsufficiëntie.

Daarom dient linezolid met bijzondere omzichtigheid 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 alternatieve behandelingen voor nierfalen (andere dan hemodialyse) ondergaan.

Patiënten met een leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist. De klinische gegevens zijn echter beperkt, en er wordt aanbevolen linezolid bij deze patiënten alleen te gebruiken wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

De aanbevolen dosis van linezolid moet tweemaal daags oraal worden toegediend.

Toedieningsweg: Oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten mogen ingenomen worden met of zonder voedsel.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met wat water.

4.3 Contra-indicaties

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

Linezolid mag niet gebruikt worden bij patiënten die geneesmiddelen nemen die de monoaminoxidasen A of B inhiberen (bv. fenelzine, isocarboxazide, selegiline, moclobemide) of binnen de twee weken na gebruik van dergelijke geneesmiddelen.

Tenzij er faciliteiten voorhanden zijn om de patiënt van nabij te observeren en de bloeddruk te monitoren, hoort linezolid niet toegediend te worden aan patiënten met de volgende onderliggende klinische aandoeningen of die op hetzelfde moment behandeld worden met de volgende types medicatie:

- Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, feochromocytoom, carcinoïd, thyrotoxicose, bipolaire depressie, schizoaffectieve stoornis, acute verwardheid.
- Patiënten die één van de volgende geneesmiddelen innemen: serotonine-re-uptake-inhibitoren (zie rubriek 4.4), tricyclische antidepressiva, serotonine-5-HT₁-receptoragonisten (triptanen), direct en indirect werkende sympathicomimetische stoffen (inclusief de adrenerge bronchodilatatoren, pseudo-efedrine en fenypropolamine), vasopressieve stoffen (bv. epinefrine, norepinefrine), dopaminerge stoffen (bv. dopamine, dobutamine), pethidine, buprenorfine of buspiron.

Gegevens uit studies bij dieren suggereren dat linezolid en zijn metaboliëten in moedermelk kunnen overgaan en dus moet borstvoeding gestopt worden vóór en tijdens de toediening (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik

Myelosuppressie

Myelosuppressie (inclusief anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) werd gemeld bij patiënten die linezolid kregen. In gevallen met gekende 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 van bloeddyscrasie lopen dan jongere patiënten. Trombocytopenie kan meer frequent optreden bij al of niet gedialyseerde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Nauwgezette opvolging van het aantal bloedcellen is daarom aangeraden bij patiënten met vooraf bestaande anemie, granulocytopenie of trombocytopenie, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de hemoglobinespiegels kunnen doen dalen, het aantal bloedcellen kunnen onderdrukken of het bloedplaatjesaantal of hun functie negatief kunnen beïnvloeden, bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of een matige tot ernstige leverfunctiestoornis of bij patiënten die langer dan 10 tot 14 dagen behandeld worden. Linezolid mag aan deze patiënten alleen toegediend worden als de mogelijkheid bestaat hemoglobinespiegels, het aantal bloedcellen en het aantal bloedplaatjes van nabij op te volgen.

Als significante myelosuppressie optreedt tijdens een linezolidbehandeling, moet de behandeling gestaakt worden tenzij voortzetten van de behandeling als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd, in welk geval intensieve opvolging van het aantal bloedcellen en geschikte managementstrategieën dienen geïmplementeerd te worden.

Het is bij patiënten die linezolid krijgen bovendien aangeraden wekelijks de volledige bloedcellenaantallen (inclusief hemoglobinespiegels, bloedplaatjes- en totale en gedifferentieerde leukocytaantallen) op te volgen, ongeacht de baselinewaarden.

In ‘compassionate use’-studies werd een hogere incidentie van ernstige anemie gemeld bij patiënten die langer dan de maximaal aanbevolen duur van 28 dagen behandeld werden met linezolid. Deze patiënten vereisten vaker een bloedtransfusie. Er zijn ook gevallen gemeld van anemie die een bloedtransfusie vereisten nadat het geneesmiddel in de handel werd gebracht; daarbij deden zich meer gevallen voor bij patiënten die een linezolidbehandeling toegediend kregen gedurende meer dan 28 dagen.

Gevalen van sideroblastische anemie zijn gemeld nadat het product in de handel werd gebracht. Wanneer het tijdstip van begin 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.

Wanverhouding van de mortaliteit in een klinische studie bij patiënten met kathetergerelateerde Gram-positieve bloedstroominfecties

Een verhoogde mortaliteit werd waargenomen bij patiënten behandeld met linezolid t.o.v. patiënten behandeld met vancomycine/dicloxacilline/oxacilline in een open-label studie uitgevoerd bij ernstig zieke patiënten met intravasculaire kathetergerelateerde infecties [78/363 (21,5%) tegen 58/363 (16,0%)]. De mortaliteit was voornamelijk afhankelijk van de status van de Gram-positieve infectie 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 linezolidgroep (odds ratio 2,48; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,38-4,46). Het grootste verschil werd opgemerkt tijdens de

behandeling en binnen 7 dagen na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel. Meer patiënten in de linezolidgroep verwierven infecties met Gram-negatieve pathogenen tijdens de studie en overleden ten gevolge van infecties die werden veroorzaakt door Gram-negatieve of van polymicrobiële infecties. Daarom dient linezolid bij patiënten met gecompliceerde infecties van de huid en de weke weefsels van wie men weet of vermoedt dat ze een co-infectie hebben met Gram-negatieve organismen alleen gebruikt te worden als er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.1). Onder deze omstandigheden moet er gelijktijdig een behandeling tegen Gram-negatieve organismen worden opgestart.

Antibioticageassocieerde diarree en colitis

Pseudomembraneuze colitis werd gerapporteerd met bijna alle antibiotica, waaronder linezolid. Bij patiënten die diarree vertonen volgend op de toediening van om het even welk antibacterieel middel is het daarom belangrijk deze diagnose in overweging te nemen. In gevallen van vermoedelijke of geverifieerde antibioticageassocieerde colitis, kan stopzetting van linezolid nodig zijn. Geschikte managementmaatregelen dienen ingesteld te worden.

Met bijna alle antibiotica, inclusief linezolid, werden antibioticageassocieerde diarree en antibioticageassocieerde colitis, inclusief pseudomembraneuze colitis en *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree gemeld, waarvan de ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na het gebruik van linezolid. Bij vermoeden van of bevestigde antibioticageassocieerde diarree of antibioticageassocieerde colitis moet de lopende antibioticabehandeling, inclusief die met linezolid, stopgezet worden en moeten onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen genomen worden. In deze situaties zijn geneesmiddelen die de peristaltiek onderdrukken gecontra-indiceerd.

Lactaatacidose

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

Mitochondriale disfunctie

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

Serotoninesyndroom

Bij gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen, inclusief antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden (bv. buprenorfine), 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 moeten de patiënten nauwgezet geobserveerd worden op tekenen en symptomen van serotoninesyndroom zoals cognitieve disfunctie, hyperpyrexie, hyperreflexie en incoördinatie. Wanneer tekenen of symptomen optreden, moeten artsen de stopzetting van één of beide middelen overwegen; wanneer het concomitante serotonerge middel stopgezet wordt, kunnen ontwenningssymptomen optreden.

Rabdomyolyse

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

Hyponatriëmie en SIADH

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

Perifere en optische neuropathie

Zowel perifere neuropathie als optische neuropathie en optische neuritis, soms evoluerend 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 werden behandeld.

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

In het geval een perifere of optische neuropathie zich voordoet, dient het voortgezette gebruik van linezolid te worden afgewogen tegenover de potentiële risico's.

Er kan een toegenomen risico van neuropathie ontstaan wanneer linezolid wordt gebruikt bij patiënten die gelijktijdig of recent antimycobacteriële middelen voor de behandeling van tuberculose innemen, respectievelijk innamen.

Convulsies

Er zijn convulsies gemeld bij patiënten tijdens behandeling met linezolid. In de meeste van deze gevallen was er een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen of waren er risicofactoren voor epilepsieaanvallen gemeld. De patiënten dienen geadviseerd te worden hun arts te informeren indien zij een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen hebben.

Monoamino-oxidase inhibitoren

Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI); de dosissen die gebruikt worden voor antibacteriële therapie hebben echter geen antidepressief effect. De gegevens uit geneesmiddeleninteractiestudies en omtrent de veiligheid van linezolid bij toediening aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of die gelijktijdig geneesmiddelen nemen die hen zouden kunnen blootstellen aan een risico tengevolge van MAO-inhibitie, zijn zeer beperkt. Bijgevolg is linezolid niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden tenzij de mogelijkheid bestaat om de patiënt van nabij te observeren en te monitoren (zie rubrieken 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 linezolidtherapie op de normale flora zijn niet geëvalueerd in klinische studies.

Het gebruik van antibiotica kan occasioneel leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen. Zo ontwikkelde bijvoorbeeld ongeveer 3% van de patiënten die de aanbevolen linezoliddosissen kregen geneesmiddelgebonden candidiasis tijdens de klinische studies. Indien superinfectie tijdens de behandeling mocht voorkomen, horen gepaste maatregelen genomen te worden.

Speciale populaties

Linezolid dient met bijzondere voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en alleen als men denkt dat het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Het is aanbevolen linezolid alleen te geven aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie als het vooropgestelde voordeel opweegt tegen het theoretische risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Verminderde fertiliteit

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

Klinische studies

De veiligheid en doeltreffendheid van linezolid toegediend gedurende periodes langer dan 28 dagen werden niet bepaald. Gecontroleerde klinische studies omvatten geen patiënten met diabetische voetlaesies, decubitus of ischemische laesies, ernstige brandwonden of gangreen. Daarom is ervaring in het gebruik van linezolid voor de behandeling van deze condities beperkt.

Linezolid Sandoz bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamino-oxidase inhibitoren

Linezolid is een reversibele, niet-selectieve monoamino-oxidase inhibitor (MAOI). De gegevens uit geneesmiddeleninteractiestudies en omtrent de veiligheid van linezolid bij toediening aan patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen nemen die hen zouden kunnen blootstellen aan een risico tengevolge van MAO-inhibitie, zijn zeer beperkt. Bijgevolg is linezolid niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden tenzij de mogelijkheid bestaat om de patiënt van nabij te observeren en te monitoren (zie rubrieken 4.3 en 4,4).

Potentiële interacties met bloeddrukverhogend effect

Bij gezonde vrijwilligers met een normale bloeddruk, versterkte linezolid het bloeddrukverhogend effect van pseudo-efedrine en fenypropanolaminehydrochloride. De gelijktijdige toediening van linezolid met pseudo-efedrine of fenypropanolamine leidde tot een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk met ongeveer 30-40 mmHg, in vergelijking met een stijging van 11-15 mmHg met linezolid alleen, van 14-18 mmHg met pseudo-efedrine of fenypropanolamine alleen, en van 8-11 mmHg met placebo. Er werden geen vergelijkbare studies uitgevoerd bij patiënten met hypertensie. Het is raadzaam om de dosissen van geneesmiddelen met een vasopressieve werking, inclusief de dopaminerge stoffen, zorgvuldig te titreren om de gewenste respons te verkrijgen in geval van gelijktijdige toediening met linezolid.

Potentiële serotonerge interacties

De potentiële geneesmiddeleninteractie met dextromethorfan werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. De personen kregen dextromethorfan (twee dosissen van 20 mg met een interval van 4 uur) met of zonder linezolid. Er werden bij gezonde personen die linezolid en dextromethorfan kregen geen serotoninesyndroomeffecten waargenomen (verwardheid, delirium, rusteloosheid, tremor, blozen, diaforesis en hyperpyrexie).

Postmarketing ervaring: er was een melding van een patiënt die tijdens de behandeling met linezolid en dextromethorfan effecten vertoonde gelijkend op het serotoninesyndroom, die verdwenen na stopzetting van beide geneesmiddelen.

Bij het klinische gebruik van linezolid en serotonerge middelen, inclusief antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden (bv. buprenorfine), werden gevallen van serotoninesyndroom gerapporteerd. Daarom wordt, hoewel de gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3), de behandeling van patiënten voor wie de behandeling met linezolid en serotonerge middelen noodzakelijk is, beschreven in rubriek 4.4.

Gebruik met tyraminerijk voedsel

Er werd geen significante pressorrespons waargenomen bij patiënten die gelijktijdig linezolid en minder dan 100 mg tyramine kregen. Dit suggereert dat het alleen noodzakelijk is inname van buitensporige hoeveelheden voedsel en drank met een hoog tyraminegehalte (bijvoorbeeld rijpe kazen, gistextracten, niet-gedistilleerde alcoholische dranken en gefermenteerde sojaboonproducten zoals sojasaus) te vermijden.

Door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen

Linezolid wordt niet meetbaar gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-(CYP)-enzymstelsel en het inhibeert geen enkele van de klinisch significante humane CYP-isovormen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ook in ratten indiceert linezolid geen P450-iso-enzymen. Bijgevolg zijn er geen CYP-450-geïnduceerde geneesmiddeleninteracties te verwachten met linezolid.

Rifampicine

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

Warfarine

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van linezolid bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er bestaat een mogelijk risico voor de mens.

Linezolid mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk, d.w.z. alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het theoretische risico.

Borstvoeding

Gegevens uit studies bij dieren suggereren dat linezolid en zijn metaboliëten kunnen overgaan in moedermelk, en dus dient borstvoeding te worden onderbroken vóór en tijdens de hele duur van de toediening.

Vruchtbaarheid

Linezolid verminderde de fertiliteit van volwassen mannelijke ratten op reversibele wijze en induceerde abnormale spermamorfologie bij blootstelling aan spiegels die ongeveer gelijk waren 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 rubrieken 4.4 en 4.8) tijdens gebruik van linezolid, en geadviseerd geen voertuig te besturen of machines te bedienen indien een van deze symptomen optreedt.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel toont een lijst van ongewenste reacties op het geneesmiddel met een frequentie op basis van gegevens door alle oorzaken uit klinische studies die meer dan 6.000 volwassen patiënten omvatten. Zij kregen maximaal 28 dagen lang de aanbevolen linezoliddosissen.

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

De meest gemelde geneesmiddelgebonden bijwerkingen die leidden tot het stopzetten van de behandeling waren hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken. Ongeveer 3% van de patiënten staakte de behandeling omdat ze een bijwerking als gevolg van het geneesmiddel ondervonden.

Bijkomende bijwerkingen die tijdens de ervaring na het op de markt brengen werden gemeld, zijn in de tabel inbegrepen.

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

Systeem/ orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis, orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmelinfecties	Antibiotica- geassocieerde colitis, met inbegrip van pseudo- membraneuze colitis*, vaginitis			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Trombocytopenie*, anemie**†	Pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eosinofilie	Sideroblastische anemie*		Myelosuppressie*
Immuunsysteem- aandoeningen			Anafylaxie		

System/ orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Hyponatriëmie	Lactatacidose*		
Psychische stoornissen	Slapeloosheid				
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, smaakverandering (metaalsmaak), duizeligheid	Convulsies*, perifere neuropathie*, hypoesthesie, paresthesie			Serotoninesyndroom**
Oogaandoeningen		Optische neuropathie*, wazig zien*	Gezichtsveld- stoornissen*		Optische neuritis*, visusverlies*, veranderingen in de gezichtsscherpte*, veranderingen in het kleurenzien*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus			
Hartaandoeningen		Aritmie (tachycardie)			
Bloedvat- aandoeningen	Hypertensie	Transiënte ischemische aanvallen, flebitis, tromboflebitis			
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, gelokaliseerde of algemene buikpijn, constipatie, dyspepsie	Pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, losse stoelgang, stomatitis, tongverkleuring of -aandoening	Oppervlakkige tandverkleuring		
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctietest, verhoogde AST, ALT of alkaline fosfatase	Verhoogd totaal bilirubine			
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, urticaria, dermatitis, bulleuze dermatitis, diaforese	Toxische epidermale necrolyse [#] , Stevens- Johnsonsyndroom [#] , overgevoeligheids- vasculitis		Alopecie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Rabdomyolyse*		

Stelsel/ orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Nier- en urineweg- aandoeningen	Verhoogde BUN	Nierinsufficiëntie, verhoogde creatinine, polyurie			
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Vulvovaginale stoornis			
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de toedieningsplaats	Koorts, gelokaliseerde pijn	Koude rillingen, vermoeidheid, meer dorst			
Onderzoeken	<u>Chemie</u> Verhoogde LDH, creatinekinase, lipase, amylase of niet-nuchtere glucose. Verminderde totale proteïne, albumine, natrium of calcium. Verhoogd of verminderd kalium of bicarbonaat. <u>Hematologie</u> Verhoogde neutrofielen of eosinofielen. Verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen. Verhoogd of verlaagd aantal bloedplaatjes of witte bloedcellen.	<u>Chemie</u> Verhoogd natrium of calcium. Verlaagde niet- nuchtere glucose. Verhoogde of verlaagde chloride. <u>Hematologie</u> 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: lokale abdominale pijn, transiënte ischemische aanvallen en hypertensie.

† In gecontroleerde klinische studies waarin linezolid gedurende maximaal 28 dagen werd toegediend, meldde 2,0% van de patiënten anemie. In een ‘compassionate use’-programma met patiënten met levensbedreigende infecties en onderliggende comorbiditeiten bedroeg het aantal patiënten met anemie

tijdens behandeling met linezolid gedurende ≤ 28 dagen 2,5% (33/1.326) tegenover 12,3% (53/430) bij de patiënten die > 28 dagen behandeld werden. Het percentage gevallen die een ernstige geneesmiddelgerelateerde anemie meldden en een bloedtransfusie nodig hadden, bedroeg 9% (3/33) bij de patiënten behandeld gedurende ≤ 28 dagen en 15% (8/53) bij patiënten behandeld gedurende > 28 dagen.

Pediatrische patiënten

Veiligheidsgegevens van klinische studies gebaseerd op meer dan 500 pediatrische patiënten (van de geboorte tot 17 jaar) duiden er niet op dat het veiligheidsprofiel van linezolid voor pediatrische patiënten verschilt van dat voor volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. De volgende informatie zou echter nuttig kunnen blijken:

Het toedienen van ondersteunende zorg wordt aangeraden, samen met de instandhouding van de glomerulaire filtratie. Ongeveer 30% van een dosis linezolid wordt verwijderd tijdens een drie uur durende hemodialysesessie, 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 voor een deel verwijderd door hemodialyse.

Tekens van toxiciteit bij ratten na linezolid doseringen van 3.000 mg/kg/dag waren verminderde activiteit en ataxie, terwijl er bij honden die werden behandeld met 2.000 mg/kg/dag sprake was van braken en tremoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antibacteriële middelen.
ATC-code: J01XX08

Algemene eigenschappen

Linezolid is een synthetisch, antibacterieel middel dat behoort tot een nieuwe klasse van antimicrobiële middelen, de oxazolidinonen. Het heeft in-vitro-activiteit tegen aerobe Gram-positieve bacteriën en anaerobe micro-organismen. Linezolid inhibeert selectief de bacteriële eiwitsynthese via een uniek werkingsmechanisme. Het bindt zich aan het bacteriële ribosoom (23S van de 50S-subeenheid) 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*. In studies bij dieren was de tijd waarin de linezolidplasmaspiegel de minimale inhiberende concentratie (MIC) voor het infecterende organisme overschreed de farmacodynamische sleutelparameter voor doeltreffendheid.

Breekpunten

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

Niet-species gerelateerde MIC breekpunten zijn: Gevoelig ≤ 2 mg/l en Resistent > 4 mg/l. Niet-species gerelateerde breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van PK/PD data en zijn onafhankelijk van MIC verdelingen van specifieke species. Ze zijn alleen te gebruiken voor organismen die geen specifiek breekpunt hebben en niet voor die species waarvoor gevoeligheidsonderzoeken niet zijn 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 gezocht wanneer lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste sommige typen van infecties twijfelachtig is.

Categorie
<u>Gevoelige organismen</u> Gram-positieve aeroben: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Coagulase negatieve stafylokokken <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Groep C streptokokken Groep G streptokokken Gram-positieve anaeroben: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Resistente organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas species</i>

* Klinische doeltreffendheid is aangetoond voor gevoelige isolaten in goedgekeurde klinische indicaties.

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

Resistentie

Kruisresistentie

Het werkingsmechanisme van linezolid wijkt af van dat van andere antibioticumklassen. In-vitro-studies met klinische isolaten (inclusief methicilline-resistente stafylokokken, vancomycine-resistente enterokokken, en penicilline- en erythromycine-resistente streptokokken) geven aan dat linezolid gewoonlijk actief is tegen organismen die resistent zijn tegen een of meer andere klassen van antimicrobiële middelen.

De resistentie voor linezolid wordt geassocieerd met puntmutaties in het 23S rRNA.

Zoals ook blijkt uit de documentatie over het gebruik van andere antibiotica bij patiënten met moeilijk te behandelen infecties en/of gedurende langere perioden, is bij linezolid het optreden van afname van gevoeligheid waargenomen. Resistentie tegen linezolid is gemeld bij enterokokken, *Staphylococcus aureus* en coagulase negatieve stafylokokken. Deze resistentie is over het algemeen geassocieerd met langdurige behandelingskuren en met de aanwezigheid van prothesemateriaal of niet-gedraineerde abscessen. Wanneer er antibioticaresistente micro-organismen waargenomen worden in het ziekenhuis, is het belangrijk om de infectiecontrolemaatregelen te versterken.

Informatie over klinische studies

Studies binnen de pediatrische populatie:

In een open studie werd de werkzaamheid van linezolid (10 mg/kg q8u) vergeleken met vancomycine (10-15 mg/kg q6-24u) bij de behandeling van infecties door vermoedelijk of bewezen resistente Gram-positieve pathogenen (inclusief nosocomiale pneumonie, gecompliceerde infecties van de huid en de huidstructuur, kathetergerelateerde bacteriëmie, bacteriëmie van onbekende oorsprong en andere infecties), bij kinderen van de geboorte tot 11 jaar. De klinische genezingspercentages binnen de klinisch beoordeelbare populatie bedroegen respectievelijk 89,3% (134/150) en 84,5% (60/71) voor linezolid en vancomycine (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Linezolid Sandoz 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 dosering bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van linezolid (oraal en intraveneus gedoseerd in een cross-overstudie) is compleet (ongeveer 100%). Absorptie wordt niet significant beïnvloed door voedsel, en absorptie van de orale suspensie is gelijk aan die verkregen met de filmomhulde tabletten.

C_{max} en C_{min} (gemiddelde en [SD]) van linezolid in plasma bij steady-state na intraveneus doseren van 600 mg tweemaal daags werden bepaald als zijnde respectievelijk 15,1 [2,5] mg/l en 3,68 [2,68] mg/l.

In een andere studie werden C_{max} en C_{min} na orale doseren van 600 mg tweemaal daags tot steady-state bepaald als zijnde 21,2 [5,8] mg/l en 6,15 [2,94] mg/l, respectievelijk. Steady-state-omstandigheden worden bereikt vanaf 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.

In studies met vrijwilligers werden na meervoudige dosering bij een beperkt aantal personen linezolidconcentraties bepaald in verschillende vloeistoffen. De relatieve verhouding van linezolid in speeksel en zweet ten opzichte van plasma was respectievelijk 1,2:1,0 en 0,55:1,0. De verhouding

voor epitheliale-oppervlaktevloeiend en alveolaire cellen van de long was respectievelijk 4,5:1,0 en 0,15:1,0 bij steady-state- C_{max} . In een kleine studie bij patiënten met ventriculair-peritoneale shunts en niet-ontstoken meninges, was de verhouding van linezolid in cerebrospinaal vocht ten opzichte van plasma bij C_{max} na meervoudige linezoliddoses 0,7:1,0.

Biotransformatie

Linezolid wordt voornamelijk gemetaboliseerd door oxidatie van de morfoline-ring, wat voornamelijk resulteert in de vorming van twee inactieve open-ringcarboxylzuurderivaten: de amino-ethoxyazijnzuurmetaboliët (PNU-142300) en de hydroxyethylglycinemetaboliët (PNU-142586). De hydroxyethylglycinemetaboliët (PNU-142586) is de belangrijkste humane metaboliët en er wordt verondersteld dat deze via een niet-enzymatisch proces wordt gevormd. De amino-ethoxyazijnzuurmetaboliët (PNU-142300) komt minder vaak voor. Andere minder vaak voorkomende, inactieve metaboliëten zijn geïdentificeerd.

Eliminatie

Bij patiënten met een normale nierfunctie of zwakke tot matige nierinsufficiëntie wordt linezolid onder steady-state-omstandigheden voornamelijk uitgescheiden in de urine als PNU-142586 (40%), oorspronkelijk geneesmiddel (30%) en PNU-142300 (10%). In de feces wordt zo goed als geen oorspronkelijk geneesmiddel gevonden, terwijl ongeveer 6% en 3% van elke dosis als respectievelijk PNU-142586 en PNU-142300 verschijnt. De eliminatiehalfwaardetijd van linezolid is gemiddeld ongeveer 5-7 uur.

Niet-renale klaring bedraagt ongeveer 65% van de totale klaring van linezolid. Een kleine mate van niet-lineariteit in klaring is waargenomen 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.

Bijzondere populaties

Patiënten met een nierinsufficiëntie

Na enkelvoudige doses van 600 mg was er een 7- tot 8-voudige toename in blootstelling aan de twee belangrijkste metaboliëten 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 de voornaamste metaboliëten van linezolid door hemodialyse voor een deel worden verwijderd, waren de plasmaspiegels van de metaboliëten na enkelvoudige doses van 600 mg nog altijd aanzienlijk hoger na dialyse dan die 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 metaboliëten na meerdere dagen doseren ongeveer het 10-voudige van concentraties waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie. De piekplasmaspiegels van linezolid werden niet beïnvloed.

De klinische significantie van deze waarnemingen ligt niet vast omdat de momenteel beschikbare veiligheidsgegevens beperkt zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Patiënten met een leverinsufficiëntie

Beperkte gegevens tonen aan dat de farmacokinetiek van linezolid, PNU-142300 en PNU-142586 niet gewijzigd wordt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (d.w.z. Child-Pugh-klasse A of B). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (d.w.z. Child-Pugh-klasse C) werd de farmacokinetiek van linezolid niet geëvalueerd. Aangezien linezolid echter door een niet-enzymatisch proces wordt gemetaboliseerd, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie het metabolisme ervan significant zou wijzigen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrie patiënten (< 18 jaar)

De informatie over de veiligheid en de doeltreffendheid van linezolid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is onvoldoende, zodat het gebruik van linezolid niet is aanbevolen in deze leeftijdscategorie (zie rubriek 4.2). Verdere studies zijn vereist om aanbevelingen te doen voor een veilige en doeltreffende dosering. De farmacokinetische studies tonen aan dat na enkelvoudige of meervoudige dosissen bij kinderen (1 week tot 12 jaar), de linezolidklaring (berekend op basis van het lichaamsgewicht in kg) groter was bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten, maar verminderde naarmate de leeftijd toenam.

Bij kinderen van 1 week tot 12 jaar gaf de toediening van 10 mg/kg per dag om de 8 uur een blootstelling die overeenkwam met de blootstelling die wordt bereikt met 600 mg tweemaal daags bij volwassenen.

Bij pasgeborenen neemt de systemische klaring van linezolid (uitgedrukt per kg lichaamsgewicht) snel toe tijdens de eerste levensweek. Daarom zullen pasgeborenen die om de 8 uur 10 mg/kg krijgen de grootste systemische blootstelling vertonen op hun eerste levensdag. Toch wordt met deze dosering tijdens de eerste levensweek geen bovenmatige accumulatie verwacht, omdat de klaring tijdens deze periode snel toeneemt.

Bij adolescenten (12 tot 17 jaar) was de farmacokinetiek van linezolid gelijkaardig aan die bij volwassenen na een dosis van 600 mg. Bijgevolg zullen adolescenten die om de 12 uur 600 mg krijgen, een gelijkaardige blootstelling vertonen als volwassenen die dezelfde dosering krijgen.

Bij pediatrische patiënten met ventriculo-peritoneale shunts die behandeld werden met linezolid 10 mg/kg om de 12 of 8 uur, werden variabele linezolidconcentraties in de cerebrospinale vloeistof waargenomen na een enkelvoudige dosis of na meervoudige dosissen linezolid. In de cerebrospinale vloeistof werden geen consistente therapeutische concentraties bereikt of gehandhaafd. Daarom is het gebruik van linezolid voor de empirische behandeling van pediatrische patiënten met infecties van het centrale zenuwstelsel niet aanbevolen.

Oudere patiënten

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

Vrouwelijke patiënten

Vrouwen hebben een iets lager verdelingsvolume dan mannen, en de gemiddelde klaring ligt ongeveer 20% lager, na correctie voor lichaamsgewicht. De plasmaconcentraties zijn bij vrouwen hoger, en dit kan deels worden toegeschreven aan verschillen in lichaamsgewicht. Omdat de gemiddelde halfwaardetijd van linezolid echter niet significant verschilt bij mannen en vrouwen, wordt niet verwacht dat de plasmaconcentraties bij vrouwen substantieel zullen uitstijgen boven die waarvan men weet dat ze goed verdragen worden en zijn er dus geen dosisaanpassingen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Linezolid verminderde de fertiliteit en reproductieve prestatie van mannetjesratten bij blootstellingsspiegels ongeveer gelijk aan de vermindering die wordt verwacht bij mensen. Bij seksueel volwassen dieren waren deze effecten reversibel. Deze effecten waren echter niet reversibel bij onvolwassen dieren die gedurende bijna de hele periode van seksuele rijping werden behandeld met linezolid. Bij volwassen, mannelijke ratten werd een abnormale morfologie van het sperma waargenomen in de testes en werd een epitheliale celhypertrofie en -hyperplasie geobserveerd in de epididymis. Linezolid bleek de rijping van de spermatozoa bij de rat aan te tasten. Toevoeging van testosteron had geen effect op de linezolid-gemedieerde fertiliteitseffecten. Bij honden die gedurende een maand werden behandeld, werd geen epididymale hypertrofie geobserveerd, alhoewel veranderingen in gewicht van de prostaat, testikels en epididymis duidelijk waren.

Reproductietoxiciteitsstudies bij muizen en ratten leverden geen bewijs van een teratogeen effect bij blootstellingsspiegels respectievelijk viermaal of gelijk aan deze verwacht in mensen. Bij muizen veroorzaakten dezelfde linezolidconcentraties maternale toxiciteit en was er een verband met toegenomen embryosterfte, inclusief verlies van het hele nest, afgenomen foetaal lichaamsgewicht, en een verergering van de normale genetische predispositie voor sternale variaties bij de muizenstam. Bij ratten werd lichte maternale toxiciteit genoteerd bij blootstellingen lager dan de verwachte klinische blootstellingen. Milde foetale toxiciteit, die zich manifesteerde onder de vorm van verminderde foetale lichaamsgewichten, afgenomen ossificatie van de sternebrae; verminderde overleving van de jongen en lichte vertragingen in maturatie werden genoteerd. Diezelfde jongen vertoonden bij voortplanting bewijs van een reversibele, dosisgebonden verhoogd pre-implantatieverlies met een overeenkomende afname in fertiliteit. Bij konijnen trad alleen een verminderd foetaal lichaamsgewicht op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (klinische tekens, verminderde gewichtstoename en voedselinname) bij lage blootstellingsniveaus van 0,06 maal de verwachte humane blootstelling op basis van de AUC's. De species staat bekend om zijn gevoeligheid 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 maternale plasma.

Linezolid produceerde reversibele myelosuppressie in ratten en honden.

Bij ratten die gedurende 6 maanden linezolid kregen toegediend, werd een niet-reversibele, minimale tot milde axonale degeneratie van de nervus ischiaticus waargenomen bij toediening van 80 mg/kg/dag; een minimale degeneratie van de nervus ischiaticus werd bij toediening van deze dosis ook waargenomen bij 1 mannelijke rat bij een tussentijdse autopsie na 3 maanden. Een sensitieve morfologische evaluatie van door perfusie gefixeerde weefsels werd uitgevoerd om aanwijzingen van oogzenuwdegeneratie te onderzoeken. Een minimale tot matige oogzenuwdegeneratie werd waargenomen bij 2 of 3 mannelijke ratten na 6 maanden toediening, maar een rechtstreeks oorzakelijk verband met het geneesmiddel was twijfelachtig wegens de acute aard van de bevinding en de asymmetrische distributie. De waargenomen oogzenuwdegeneratie was microscopisch vergelijkbaar met de spontane unilaterale oogzenuwdegeneratie gemeld bij ouder wordende ratten en kan een exacerbatie zijn van de algemeen te verwachten afwijkingen.

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies met herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit brachten geen bijzondere risico's aan het licht voor mensen, buiten de gegevens besproken in andere delen van deze Samenvatting van de Productkenmerken. Omwille van de korte doseringsduur en het ontbreken van genotoxiciteit zijn in de standaardbatterij van studies geen carcinogeniciteits-/oncogeniciteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstoffen (kern):

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Natriumzetmeelglycolaat type A

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat

Hulpstoffen (omhulling):

Hypromellose (E 464)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol (E 1521)

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, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE460444

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2014
Datum van verlenging van de vergunning: 10 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2025