

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyvoxid 100 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie met 123 ml water bevat elke 5 ml 100 mg linezolid.

Hulpstoffen met bekend effect: elke 5 ml bevat ook 1052,9 mg sucrose, 500 mg mannitol (E421), 35,0 mg aspartaam (E951), 11,4 mg natrium, niet meer dan 16,8 mg fructose, niet meer dan 43,8 mg sorbitol (E420), 10 mg natriumbenzoaat (E211), niet meer dan 1 mg ethanol, overeenkomend met 1 mg/5 ml (0,02% w/v).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie

Wit tot lichtgeeloranje granulaat/poeder, kan witte tot geeloranje klontjes of witte tot geeloranje-bruine klontjes bevatten. Granulaat met sinaasappelsmaak.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Nosocomiale pneumonie

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie

Zyvoxid 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 Zyvoxid 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 desbetreffende organismen).

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

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

Zyvoxid 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. Linezolid hoort 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 4.4). Onder deze omstandigheden moet gelijktijdig een behandeling tegen Gram-negatieve organismen worden opgestart.

Linezolid hoort enkel opgestart te worden in een hospitaalomgeving en na consultatie van een relevante specialist zoals een microbioloog of een specialist in infectieziekten.

**Officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.**

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Zyvoxid 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 op één van beide orale presentaties indien klinisch aangewezen. In deze omstandigheden is er geen doseringsaanpassing nodig, aangezien linezolid een orale biologische beschikbaarheid heeft van ongeveer 100%.

### *Aanbevolen dosering en behandelingsduur voor volwassenen*

De duur van de behandeling is afhankelijk van de pathogeen, 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 deze gebruikt 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:

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

### *Pediatrische patiënten*

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

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing vereist.

### *Nierfunctiestoornis*

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

*Ernstige nierfunctiestoornis (d.i.  $CL_{CR} < 30$  ml/min)*

Er is geen dosisaanpassing vereist. Wegens de ongekeerde klinische significantie van een verhoogde blootstelling (tot 10 keer) aan de twee belangrijkste metabolieten van linezolid bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, hoort linezolid bij deze patiënten met bijzondere omzichtigheid gebruikt te worden en alleen als men denkt dat het verwachte voordeel opweegt tegen het theoretische risico.

Aangezien ongeveer 30% van een dosis linezolid verwijderd wordt tijdens een hemodialysesessie van 3 uur, hoort 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 een continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) of alternatieve behandelingen voor nierfalen (andere dan hemodialyse) ondergaan.

*Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing vereist. De klinische gegevens zijn echter beperkt, en het is aangeraden linezolid bij deze patiënten enkel 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 orale suspensie mag ingenomen worden met of zonder voedsel.

Een dosis van 600 mg komt overeen met 30 ml gereconstitueerde suspensie (d.i. zes lepels van 5 ml).

Na reconstitutie is de suspensie wit tot geel-oranje van kleur.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

**4.3 Contra-indicaties**

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

Linezolid mag niet gebruikt worden bij patiënten die geneesmiddelen nemen die de monoaminoxidasen A of B remmen (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: serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.4), tricyclische antidepressiva, serotonine-5-HT<sub>1</sub>-receptoragonisten (triptanen), direct en indirect werkende sympathicomimetica (inclusief de adrenerge bronchodilatoren, pseudo-

efedrine en fenyylpropanolamine), vasopressieve stoffen (bv. epinefrine, norepinefrine), dopaminerge stoffen (bv. dopamine, dobutamine), pethidine of buspiron.

Gegevens uit studies bij dieren suggereren dat linezolid en zijn metabolieten in de moedermelk kunnen overgaan en dus moet borstvoeding gestopt worden vóór en gedurende de toediening (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 gekende afloop stegen de getroffen hematologische parameters bij stopzetten van linezolid opnieuw naar de waarden van 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 al dan niet gedialyseerde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Een 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 aantal bloedplaatjes 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 enkel toegediend worden als de mogelijkheid bestaat om de hemoglobinespiegels, het aantal bloedcellen en het aantal bloedplaatjes van nabij op te volgen.

Als significante myelosuppressie optreedt tijdens een behandeling met linezolid, moet de behandeling gestaakt worden tenzij het voortzetten van de behandeling als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd, in welk geval een 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 behandeld werden met linezolid dan de maximale aanbevolen duur van 28 dagen. Deze patiënten vereisten vaker een bloedtransfusie. Gevallen van anemie die een bloedtransfusie vereisten, zijn na het op de markt brengen eveneens gemeld; daarbij deden zich meer gevallen voor bij patiënten die een linezolidbehandeling toegediend kregen gedurende meer dan 28 dagen.

Gevallen van sideroblastische anemie zijn na het op de markt brengen gemeld. 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 katheter-gerelateerde Gram-positieve bloedstroominfecties

Een verhoogde mortaliteit werd waargenomen bij met linezolid behandelde patiënten 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%) tegenover 58/363 (16,0%)]. De mortaliteit was voornamelijk afhankelijk van de status van de Gram-positieve infectie bij de baseline. Voor patiënten met een zuiver Gram-positieve infectie waren de mortaliteitsspercentages gelijkaardig (oddsratio 0,96; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,58-1,59), maar voor patiënten geïnfecteerd met een ander pathogeen of bij wie geen pathogeen werd geïdentificeerd bij de baseline waren ze significant hoger ( $p=0,0162$ ) in de linezolidgroep (oddsratio 2,48; 95%

betrouwbaarheidsinterval: 1,38-4,46). De grootste wanverhouding werd aangetroffen gedurende de behandeling en binnen de 7 dagen na stopzetting van het bestudeerde geneesmiddel. Meer patiënten in de linezolidgroep verwierven infecties met Gram-negatieve pathogenen tijdens de studie en overleden ten gevolge van Gram-negatieve of van polymicrobiële infecties. Daarom hoort linezolid bij gecompliceerde infecties van de huid en de weke weefsels van wie men weet of vermoed 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 gelijktijdig een behandeling tegen Gram-negatieve organismen worden opgestart.

#### Antibioticageassocieerde diarree en colitis

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 behandeling met antibacteriële middelen, inclusief linezolid, stopgezet worden en moeten onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen genomen worden. In deze situatie zijn geneesmiddelen die de peristaltiek remmen gecontra-indiceerd.

#### Lactatacidose

Lactatacidose 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 de behandeling met linezolid, dienen onmiddellijk medische zorgen te krijgen. Als lactatacidose optreedt, dient het voortgezet gebruik van linezolid te worden afgewogen tegenover de potentiële risico's.

#### Mitochondriale disfunctie

Linezolid remt de mitochondriale proteïnesynthese. Bijwerkingen, zoals lactatacidose, 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, werden spontane meldingen van het serotoninesyndroom gerapporteerd (zie rubriek 4.5). Daarom is de 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 voor tekenen en symptomen van het 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 (bijv. thiazidediuretica zoals hydrochloorthiazide ).

#### Perifere en optische neuropathie

Zowel perifere neuropathie als optische neuritis en optische neuropathie, soms evoluerend tot verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld bij patiënten behandeld met Zyvoxid; deze meldingen deden zich voornamelijk voor bij patiënten behandeld gedurende langer dan de maximale aanbevolen duur van 28 dagen.

Alle patiënten dienen geadviseerd te worden om symptomen van visuele stoornissen, 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 Zyvoxid behandeld worden, dient de gezichtsfunctie regelmatig te worden gecontroleerd.

Ingeval een perifere of optische neuropathie zich voordoet, dient het voortgezet gebruik van Zyvoxid te worden afgewogen tegenover de potentiële risico's.

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

#### Convulsies

Convulsies zijn gemeld bij patiënten tijdens de behandeling met Zyvoxid. In de meeste van deze gevallen werden een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen of risicofactoren voor epilepsieaanvallen gemeld. De patiënten dienen geadviseerd te worden om hun arts te informeren indien zij een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen hebben.

#### Monoamino-oxidase-inhibitoren

Linezolid is een omkeerbare, niet-selectieve monoamino-oxidase-inhibitor (MAOI); bij de dosissen die gebruikt worden voor antibacteriële therapie heeft het 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 ten gevolge van MAO-remming, 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

Patiënten moeten afgeraden worden om grote hoeveelheden tyraminerijk voedsel te gebruiken (zie rubriek 4.5).

#### Superinfectie

De effecten van een behandeling met linezolid op de normale flora werden 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 geneesmiddelengebonden candidose tijdens de klinische studies. Indien een superinfectie tijdens de behandeling zou voorkomen, horen gepaste maatregelen genomen te worden.

#### Speciale populaties

Linezolid hoort met bijzondere omzichtigheid 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 enkel toe te dienen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie als het waargenomen 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 voetlesies, decubitus of ischemische lesies, ernstige brandwonden of gangreen. Daarom is ervaring in het gebruik van linezolid voor de behandeling van deze aandoeningen beperkt.

#### Hulpstoffen

##### Aspartaam

De gereconstitueerde orale suspensie bevat aspartaam (zie rubriek 2), dat een fenylalaninebron is, equivalent aan 20 mg/5 ml. Deze formulering kan daarom schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU). Voor patiënten met fenylketonurie wordt Zyvoxid oplossing voor infusie of Zyvoxid tabletten aangeraden.

##### Fructose, sorbitol, sucrose, mannitol

De suspensie bevat ook sucrose, fructose, sorbitol (dat een bron van fructose is) en mannitol (zie rubriek 2). Daarom mag ze niet toegediend worden aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie (HFI), glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie.

Orale producten die fructose bevatten kunnen de tanden beschadigen wanneer ze regelmatig of langdurig worden gebruikt, bijv. twee weken of langer.

Door de aanwezigheid van mannitol en sorbitol kan de orale suspensie een licht laxatief effect hebben.

##### Natrium

Dit middel bevat 11,4 mg natrium (zie rubriek 2) per 5 ml dosis, overeenkomend met 0,57% 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 natriumdiet.

##### Natriumbenzoaat

Dit middel bevat natriumbenzoaat (zie rubriek 2). Benzoaten kunnen de gehaltes ongeconjugeerde bilirubine verhogen door bilirubine uit albumine te verdringen, hetgeen neonatale geelzucht kan verergeren. Neonatale hyperbilirubinemie kan leiden tot kernicterus (ophopingen van ongeconjugeerde bilirubine in het hersenweefsel) en encefalopathie.

##### Ethanol

Dit middel bevat niet meer dan 1 mg ethanol (zie rubriek 2) per dosis van 5 ml, overeenkomend met minder dan 0,025 ml bier of 0,01 ml wijn. De kleine hoeveelheid ethanol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Monoamino-oxidase-inhibitoren

Linezolid is een omkeerbare, 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 ten gevolge van MAO-remming zijn zeer beperkt. Bijgevolg is linezolid niet aanbevolen voor gebruik in deze omstandigheden, tenzij het mogelijk is 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 ofwel pseudo-efedrine ofwel 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 ofwel pseudo-efedrine ofwel 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 dopaminerge stoffen, zorgvuldig te titreren om de gewenste respons te bekomen in geval van gelijktijdige toediening met linezolid.

#### Potentiële serotonerge interacties

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

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

Bij het klinische gebruik van linezolid met serotonerge middelen, inclusief antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en opioïden, werden gevallen van het 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 proefpersonen die gelijktijdig linezolid en minder dan 100 mg tyramine kregen. Dit suggereert dat het alleen noodzakelijk is om de inname van buitensporige hoeveelheden voedsel en drank met een hoog tyraminegehalte (bijvoorbeeld belegen 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 remt geen enkele van de klinisch significante humane CYP-isovormen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid induceert evenmin de P450-iso-enzymen bij ratten. Bijgevolg zijn er geen CYP450-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 en zonder 600 mg rifampicine eenmaal per dag 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 de klinische significantie daarvan zijn onbekend.

### Warfarine

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

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

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### 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 visuele stoornissen (zoals beschreven in rubrieken 4.4 en 4.8) tijdens het gebruik van linezolid, en geadviseerd om geen wagen 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 tot maximum 28 dagen lang de aanbevolen dosissen linezolid. De meest gemelde bijwerkingen waren diarree (8,9%), misselijkheid (6,9%), braken (4,3%) en hoofdpijn (4,2%).

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

Bijkomende ongewenste reacties die tijdens de ervaring na het op de markt brengen werden gemeld, zijn in de tabel opgenomen.

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).

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000</math> tot &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10.000</math> tot &lt; 1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet)</b>

					<b>worden bepaald)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	candidose, orale candidose, vaginale candidose, fungale infecties	antibiotica-geassocieerde colitis, met inbegrip van pseudo-membraneuze colitis*, vaginitis			
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	trombocytopenie*, anemie*†	pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eosinofilie	sideroblastische anemie*		myelosuppressie*
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			anafylaxie		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		hyponatriëmie	lactaatacidose*		
<b>Psychische stoornissen</b>	slapeloosheid				
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn, smaakverandering (metaalsmaak), duizeligheid	convulsies*, perifere neuropathie*, hypoesthesie, paresthesie			Serotonine-syndroom**
<b>Oogaandoeningen</b>		optische neuropathie*, wazig zien*	gezichtsveldstoornissen *		optische neuritis*, verlies van gezichtsvermogen*, veranderingen in de gezichtscherpte* of in het kleurenzien*
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		oorsuizen			
<b>Hartaandoeningen</b>		aritmie (tachycardie)			
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>	hypertensie	transiënte ischemische aanvallen, flebitis, tromboflebitis			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	diarree, misselijkheid, braken, gelocaliseerde of algemene buikpijn, constipatie, dyspepsie	pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, losse stoelgang, stomatitis, tongverkleuring of -aandoening	oppervlakkige tandverkleuring		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	abnormale leverfunctie-test, verhoogde ASAT, ALAT of alkalische	verhoogde totale bilirubine			

Systeem/orgaan-klasse	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	fosfatase				
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	pruritus, uitslag	angio-oedeem, urticaria, bulleuze dermatitis, dermatitis, diaforese	toxische epidermale necrolyse <sup>#</sup> , Stevens-Johnson-syndroom <sup>#</sup> , overgevoeligh eidsvasculitis		alopecie
<b>Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen</b>			rabdomyolyse *		
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>	verhoogde BUN	nierinsufficiëntie, verhoogde creatinine, polyurie			
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		vulvovaginale stoornis			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	koorts, gelokaliseerde pijn	rillingen, vermoeidheid, pijn op de injectieplaats, verhoogde dorst			
<b>Onderzoeken</b>	<u>Chemie</u> Verhoogde LDH, creatinekinase, lipase, amylase of niet-nuchtere glucose. Verminderd totale proteïnegehalte, albumine-, natrium- of calciumgehalte. Verhoogd of verminderd kalium- of bicarbonaatgehalte.  <u>Hematologie</u> Verhoogde neutrofielen of eosinofielen. Verlaagde hemoglobine,	<u>Chemie</u> Verhoogd natrium- of calciumgehalte. Verminderde niet-nuchtere glucose. Verhoogde of verminderde chloride.  <u>Hematologie</u> Verhoogd aantal reticulocyten. Verminderd aantal neutrofielen.			

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak (≥ 1/100 tot &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1.000 tot &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000 tot &lt; 1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
	verlaagd hematocriet-gehalte of aantal rode bloedcellen. Verhoogd of verlaagd aantal bloedplaatjes of witte bloedcellen.				

\* 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: gelokaliseerde buikpijn, 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 co-morbiditeiten bedroeg het percentage patiënten dat tijdens de behandeling met linezolid gedurende ≤ 28 dagen anemie ontwikkelde 2,5% (33/1326) tegenover 12,3% (53/430) bij de patiënten die > 28 dagen behandeld werden. Het aantal gevallen dat een ernstige geneesmiddelengerelateerde anemie meldde en een bloedtransfusie nodig had, bedroeg 9% (3/33) bij de patiënten behandeld gedurende ≤ 28 dagen en 15% (8/53) bij deze 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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:

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 metaboliëten van linezolid worden eveneens voor een deel verwijderd door hemodialyse.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antibacteriële middelen, ATC-code: J 01 XX 08.

#### Algemene eigenschappen

Linezolid is een synthetisch, antibacterieel middel dat behoort tot een nieuwe klasse van antimicrobiële middelen, de oxazolidinonen. Het heeft *in-vitro*-werking tegen aërobe Gram-positieve bacteriën en anaërobe micro-organismen. Linezolid remt selectief de bacteriële eiwitsynthese via een uniek werkingsmechanisme. Het hecht zich specifiek aan een plaats op het bacteriële ribosoom (23S van de 50S-sub-eenheid) 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 gedurende dewelke de linezolidplasma'spiegel de minimale remmende concentratie (MRC) voor het infecterende organisme overschreed de farmacodynamische sleutelparameter voor doeltreffendheid.

#### Brekpunten

Minimale remmende concentratie (MRC) brekpunten bepaald door de "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) voor stafylokokken en enterokokken zijn: Gevoelig  $\leq 4$  mg/l en Resistent  $> 4$  mg/l. Voor streptokokken (inclusief *S. pneumoniae*) zijn de brekpunten: Gevoelig  $\leq 2$  mg/l en Resistent  $> 4$  mg/l.

Niet-species gerelateerde MRC brekpunten zijn: Gevoelig  $\leq 2$  mg/l en Resistent  $> 4$  mg/l.

Niet-species gerelateerde brekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op basis van gegevens over FK/FD en zijn onafhankelijk van MRC verdelingen van specifieke species. Ze zijn alleen te gebruiken voor organismen die geen specifiek brekpunt 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.

<b>Categorie</b>
<u>Gevoelige organismen</u>  <b>Gram-positieve aëroben:</b> <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  <b>Gram-positieve anaëroben:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> soorten
<u>Resistente organismen</u>  <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> soorten <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> soorten

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

Hoewel linezolid enige *in-vitro*-werking 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 gedocumenteerd met andere antibiotica wanneer ze gebruikt worden bij patiënten met moeilijk te behandelen infecties en/of gedurende langere perioden, is afname van gevoeligheid met linezolid waargenomen. Resistentie tegen linezolid is gemeld bij enterokokken, *Staphylococcus aureus* en coagulase negatieve stafylokokken. Dit was over het algemeen geassocieerd met langdurige behandelingskuren en met de aanwezigheid van prothesemateriaal of niet-gedraineerde abscessen. Wanneer antibioticaresistente organismen waargenomen worden in het ziekenhuis, is het belangrijk om de nadruk te leggen op het infectiecontrolebeleid.

## Informatie uit klinische studies

Studies bij pediatrische patiënten:

In een open studie werd de doeltreffendheid van linezolid (10 mg/kg om de 8 u) vergeleken met vancomycine (10-15 mg/kg om de 6-24 u) 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 vanaf de geboorte tot 11 jaar. De klinische genezingspercentages in de klinisch evalueerbare populatie bedroegen respectievelijk 89,3% (134/150) en 84,5% (60/71) voor linezolid en vancomycine (95% BI: -4,9, 14,6).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Linezolid wordt snel en uitgebreid geabsorbeerd na orale toediening. Maximale plasmaconcentraties worden binnen de twee uur na de toediening bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van linezolid (oraal en intraveneus toegediend 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 bekomen met de filmomhulde tabletten.

De  $C_{max}$  en  $C_{min}$  (gemiddelde en [SD]) van linezolid in het plasma bij steady-state na een intraveneuze toediening 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 de  $C_{max}$  en  $C_{min}$  na een orale toediening van 600 mg tweemaal daags tot steady-state bepaald als zijnde respectievelijk 21,2 [5,8] mg/l en 6,15 [2,94] mg/l. Steady-state-omstandigheden worden bereikt tegen de tweede dag van de toediening.

### Distributie

Het distributievolume bij steady-state bedraagt gemiddeld ongeveer 40-50 liter bij gezonde volwassenen en is bij benadering gelijk aan de totale hoeveelheid lichaamswater. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 31% en is niet concentratieafhankelijk.

Bij een beperkt aantal proefpersonen werden in studies met vrijwilligers na meervoudige toediening linezolidconcentraties bepaald in verschillende vloeistoffen. De 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 epitheel aflijnende vloeistof 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 proefpersonen met ventriculoperitoneale shunts en hoofdzakelijk niet-ontstoken meninges was de verhouding van linezolid in het cerebrospinale vocht ten opzichte van plasma bij  $C_{max}$  na meervoudige linezolid doses 0,7:1,0.

### Biotransformatie

Linezolid wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door oxidatie van de morfolinering, wat voornamelijk resulteert in de vorming van twee inactieve open-ringcarboxylzuurderivaten, de amino-ethoxyazijnzuurmetaboliet (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 amino-ethoxyazijnzuurmetaboliet (PNU-142300) komt minder vaak voor. Andere onbelangrijke, inactieve metabolieten 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%), moedermolecule (30%) en PNU-142300 (10%). In de feces wordt zo goed als geen moedermolecule aangetroffen, terwijl ongeveer 6% en 3% van elke dosis als respectievelijk PNU-142586 en PNU-142300 voorkomt. De eliminatiehalfwaardetijd van linezolid is gemiddeld ongeveer 5-7 uur.

De niet-renale klaring is goed voor ongeveer 65% van de totale klaring van linezolid. Een kleine mate van non-lineariteit in klaring is waargenomen bij toenemende doses linezolid. 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

#### *Nierfunctiestoornis*

Na enkelvoudige doses van 600 mg was er een 7- tot 8-voudige toename in blootstelling aan de twee primaire metabolieten van linezolid in het plasma van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (d.i. creatinineklaring < 30 ml/min). Er was echter geen toename van de AUC van de moedermolecule. Hoewel de belangrijkste metabolieten van linezolid door hemodialyse voor een deel worden verwijderd, waren de plasmaspiegels van de metabolieten 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 belangrijkste metabolieten na meerdere dagen toedienen ongeveer het 10-voudige van die waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie. De piekplasmaspiegels van linezolid werden niet beïnvloed.

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

#### *Leverfunctiestoornis*

Beperkte gegevens wijzen erop dat de farmacokinetiek van linezolid, PNU-142300 en PNU-142586 niet gewijzigd wordt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (d.i. Child-Pugh-klasse A of B). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (d.i. 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 zijn metabolisme significant zou wijzigen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Pediatrische patiënten (< 18 jaar)*

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid van linezolid bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar), zodat het gebruik van linezolid niet is aanbevolen in deze leeftijdscategorie (zie rubriek 4.2). Verdere studies zijn nodig om aanbevelingen te doen voor een veilige en doeltreffende dosering. Farmacokinetische studies wijzen erop dat na enkelvoudige en meervoudige dosissen bij kinderen (1 week tot 12 jaar) de klaring van linezolid (berekend op basis van het lichaamsgewicht in kg) groter was bij pediatriese 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 de blootstelling benaderde die werd bereikt met 600 mg tweemaal daags bij volwassenen.

Bij pasgeborenen tot 1 week oud neemt de systemische klaring van linezolid (uitgedrukt per kg lichaamsgewicht) snel toe tijdens de eerste levensweek. Daarom zullen pasgeborenen die 10 mg/kg per dag om de 8 uur krijgen de grootste systemische blootstelling vertonen op hun eerste levensdag. Toch

wordt met deze dosering tijdens de eerste levensweek geen overdreven accumulatie verwacht, omdat de klaring tijdens die 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 600 mg per dag om de 12 uur krijgen een gelijkaardige blootstelling vertonen als volwassenen die dezelfde dosering krijgen.

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

#### *Ouderen*

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

#### *Vrouwelijke patiënten*

Vrouwen hebben een iets lager distributievolume 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 deze bij mensen. Bij seksueel volwassen dieren waren deze effecten omkeerbaar. Deze effecten waren echter niet omkeerbaar bij jonge dieren die gedurende bijna de hele periode van seksuele ontwikkeling 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 ratten aan te tasten. De toevoeging van testosteron had geen effect op de linezolid-gemedieerde fertiliteitseffecten. Bij honden die gedurende een maand werden behandeld werd geen epididymale hypertrofie geobserveerd, hoewel veranderingen in het gewicht van de prostaat, testes en epididymis duidelijk waren.

Reproductietoxiciteitsstudies bij muizen en ratten leverden geen bewijs van een teratogeen effect bij blootstellingsspiegels respectievelijk viermaal of gelijk aan deze bij 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 aanleg voor sternale variaties bij de muizenstam. Bij ratten werd een lichte maternale toxiciteit opgemerkt bij blootstellingen lager dan de klinische blootstellingen. Milde foetale toxiciteit, die zich manifesteerde in de vorm van een verminderd foetaal lichaamsgewicht, afgenomen ossificatie van de sternebrae, verminderde overleving van de jongen en lichte vertragingen in de ontwikkeling werden opgemerkt. Diezelfde jongen toonden bij voortplanting het bewijs van een omkeerbaar, dosisgerelateerd verhoogd pre-implantatieverlies met een overeenkomende afname van de fertiliteit. Bij konijnen trad een verminderd foetaal lichaamsgewicht alleen op bij maternale toxiciteit (klinische tekenen, verminderde gewichtstoename en voedselinname) bij lage blootstellingsniveaus van 0,06 maal de verwachte blootstelling bij mensen 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 zogende ratten uitgescheiden, en de waargenomen concentraties waren hoger dan die in het plasma van het moederdier.

Linezolid veroorzaakte omkeerbare myelosuppressie bij ratten en honden.

Bij ratten waaraan linezolid gedurende 6 maanden oraal werd toegediend, werd een niet-omkeerbare, minimale tot milde axonale degeneratie van de nervus ischiadicus waargenomen bij toediening van 80 mg/kg/dag; een minimale degeneratie van de nervus ischiadicus 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 het bewijs van oogzenuwdegeneratie te onderzoeken. Een minimale tot matige oogzenuwdegeneratie was evident bij 2 of 3 mannelijke ratten na 6 maanden toediening, maar een rechtstreeks 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 veranderingen.

Preklinische gegevens gebaseerd op conventioneel onderzoek met toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen, buiten die besproken in andere delen van deze Samenvatting van de Productkenmerken. Omwille van de korte duur van de toediening en het ontbreken van genotoxiciteit zijn in de standaardbatterij van studies geen carcinogeniciteits-/oncogeniciteitsstudies uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcarboxymethylcellulose (E466)  
Aspartaam (E951)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Natriumcitraat (E331)  
Xanthaangom (E415)  
Natriumbenzoaat (E211)  
Watervrij citroenzuur (E330)  
Natriumchloride  
Zoetstoffen (fructose, maltodextrine (afkomstig uit maïs), mono-ammonium glycyrrhizinaat, sorbitol).  
Nor-cap natuurlijke en kunstmatige sinaasappelsmaak  
Nor-cap natuurlijke en kunstmatige sinaasappelcrèmesmaak  
Natuurlijke en kunstmatige pepermuntsmaak S.D. F93125  
S.D. natuurlijke en kunstmatige vanillesmaak  
Aroma (acetoïne, alfa-tocoferol acetaldehyde, anijsaldehyde, betacaryofylleen, n-butyrienzuur, butylbutyryllactaat, delta decalacton, dimethylbenzyl carb acetaat, ethylalcohol, ethylbutyraat, ethylmaltol, ethylvanilline, furaneol, grapefruitterpenen, heliotropine, maltodextrine, gemodificeerd voedselzetmeel, monomethylsuccinaat, sinaasappelaldehyde, sinaasappelolie FLA CP, sinaasappelolie Valencia 2X, sinaasappelolie 5X Valencia, sinaasappel essence olie, sinaasappelsap carbonylen, sinaasappelterpenen, pepermunt essentiële olie, propyleenglycol, mandarijnolie, vanille extract, vanilline, water)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na reconstitutie: 3 weken.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Vóór reconstitutie: houd de fles goed gesloten.

Na reconstitutie: bewaar de fles in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen flessen (type III) met een nominaal volume van 240 ml met 66 g granulaat voor orale suspensie. Elke fles heeft een schroefdop uit polypropyleen met kindveilige sluiting en is verpakt in een doos met een maatlepel van 2,5 ml/5ml.

#### Opmerking

Bovengenoemde flessen kunnen ook worden geleverd in “ziekenhuisverpakkingen” van 5 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Maak het granulaat los en reconstitueer met 123 ml water in twee ongeveer gelijke delen om 150 ml orale suspensie aan te maken. Na elke toevoeging van water dient de suspensie krachtig geschud te worden. Na reconstitutie is de suspensie wit tot geel-oranje van kleur.

Vóór gebruik de fles enkele malen rustig omkeren. Niet schudden.

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

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

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

BE228322

LU 2010020717

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift.

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2001

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2012

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

06/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025

BEL 24F03