



Pfizer bv

Datum : 26 maart 2007
Onze referentie : ZYVO 018 MAR MED033965
Betreft : **Veiligheidsinformatie gerelateerd aan het gebruik van Zyvoxid 2 mg/ml, oplossing voor infusie en Zyvoxid 600 mg, filmomhulde tabletten**

Geachte zorgverlener,

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE:

Zyvoxid 2 mg/ml oplossing voor infusie en Zyvoxid 600 mg tabletten:

De resultaten van een klinisch onderzoek naar katheter-gerelateerde grampositieve bloedinfecties hebben tot gevolg dat de indicatie bij gecompliceerde huid- en weke delen infecties wordt beperkt.

- **Linezolid is geïndiceerd voor de behandeling van gecompliceerde huid- en weke delen infecties alleen wanneer uit microbiologisch onderzoek is gebleken dat de infectie wordt veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën.**
- **Patiënten met gecompliceerde huid- en weke delen infecties waarvan is bewezen of wordt vermoed dat deze worden veroorzaakt door gelijktijdige infectie met grampositieve en gramnegatieve pathogenen, dienen uitsluitend met linezolid te worden behandeld als er geen andere behandelmogelijkheden meer zijn. Onder deze omstandigheden moet gelijktijdig worden gestart met behandeling gericht tegen gramnegatieve pathogenen.**

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMEA), het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Pfizer u met deze brief over belangrijke wijzigingen in de voorschrijfinformatie van Zyvoxid (Linezolid).

We schrijven u deze brief om u te informeren over een update van het voorschrijfadvis voor linezolid na een open-label onderzoek bij ernstig zieke patiënten met intravasculaire katheter-gerelateerde infecties.

Dit onderzoek liet een verhoogd aantal sterfgevallen zien bij patiënten die werden behandeld met linezolid (21,5%) vergeleken met patiënten die werden behandeld met vancomycine, dicloxacilline of oxacilline (16,0%). Het grootste verschil trad op tijdens de behandeling en binnen 7 dagen na beëindiging van het gebruik van Zyvoxid met 12% sterfgevallen in de linezolid-arm vergeleken met 6% in de controle-arm. Vanaf 8 dagen na de behandeling was het aantal sterfgevallen in beide onderzoekarmen ongeveer gelijk (35 vs. 36 patiënten). De mortaliteit verschilde niet bij patiënten met infecties uitsluitend veroorzaakt door grampositieve organismen. De mortaliteit was significant hoger in de linezolid-groep geïnfecteerd met een ander pathogeen of geen pathogeen bij de start. In de linezolid-groep raakten meer patiënten besmet met gramnegatieve pathogenen tijdens het onderzoek



en overleden er meer patiënten aan gramnegatieve of polymicrobiële infecties. Zelfs als patiënten met gramnegatieve pathogenen een 'adequate' behandeling met antibiotica kregen, was het sterftecijfer in de linezolid-arm nog steeds hoger.

Voorschrijfadvis

Linezolid is niet werkzaam tegen infecties veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen.

Gecompliceerde huid- en weke delen infecties

Linezolid is geïndiceerd voor de behandeling van gecompliceerde huid- en weke delen infecties **alleen** wanneer uit microbiologisch onderzoek is gebleken dat de infectie wordt veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën. Daarnaast dient linezolid te worden toegepast bij patiënten met gecompliceerde huid- en weke delen infecties bij een bewezen of vermoede gelijktijdige infectie met grampositieve en gramnegatieve pathogenen, **uitsluitend** als er geen andere behandelmogelijkheden meer zijn. Onder deze omstandigheden moet gelijktijdig worden gestart met behandeling gericht tegen gramnegatieve pathogenen.

Nosocomiale pneumonie en buiten het ziekenhuis verworven pneumonie

Linezolid is geïndiceerd voor de behandeling van buiten het ziekenhuis verworven pneumonie en nosocomiale pneumonie indien veroorzaakt of vermoedelijk veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën. Specifieke behandeling gericht tegen gramnegatieve pathogenen moet gelijktijdig worden gestart als de aanwezigheid van een gramnegatief pathogeen is vastgesteld of wordt vermoed.

De herziene productinformatie (zie bijlage) is goedgekeurd door de Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) en het Geneesmiddelen Registratie Bureau van het Verenigd Koninkrijk (MHRA).

Nadere informatie

Dit onderzoek was een open-label, gerandomiseerd, fase-III klinisch onderzoek waaraan 726 patiënten van 13 jaar of ouder deelnamen waarbij katheter-gerelateerde grampositieve bloedinfecties werden beschouwd als een subgroep van gecompliceerde huid- en weke delen infecties. In totaal had 39% van de patiënten die aan dit onderzoek deelnamen positieve bloedkweken, een veel hoger aantal dan is waargenomen bij gecompliceerde huid- en weke delen infectie studies. Ongeveer 50% van de patiënten werd op een intensive care afdeling behandeld en 25% werd kunstmatig beademd. Patiënten kregen willekeurig 600 mg linezolid intraveneus of oraal iedere 12 uur, of 1g vancomycine intraveneus toegediend iedere 12 uur; patiënten in de vancomycine-groep die vervolgens een meticilline-gevoelige grampositieve infectie bleken te hebben, werden overgezet op oxacilline (2 g intraveneus iedere 6 uur) en patiënten die vervolgens een meticilline-gevoelige coagulase-negatieve stafylokokkeninfectie bleken te hebben, konden later worden overgezet op dicloxacilline (500 mg oraal iedere 6 uur). De duur van de behandeling was 7-28 dagen.

De belangrijkste factor die de mortaliteit beïnvloedde, was de grampositieve infectiestatus aan het begin van de studie. Het sterftecijfer verschilde niet tussen de groepen bij patiënten met uitsluitend grampositieve infecties, waaronder *Staphylococcus aureus* (odds ratio 0,96 [95% betrouwbaarheidsinterval: 0,58–1,59]), maar was significant hoger in de linezolid-groep dan in de controle-groep bij patiënten met een ander pathogeen of geen pathogeen aan het begin van de studie (2,48 [1,38–4,46], $p=0,0162$). In de linezolid-groep kregen meer patiënten tijdens het onderzoek een infectie



veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen en overleden er meer patiënten aan infecties veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen of polymicrobiële infecties. Zelfs als patiënten met gramnegatieve pathogenen een 'adequate' behandeling met antibiotica kregen, was het sterftcijfer in de linezolid-arm nog steeds hoger. Mogelijke mechanismen die de bevindingen van dit onderzoek zouden kunnen verklaren, worden momenteel onderzocht.

Wijzigingen in de Product informatie

Rubrieken 4.1 (Therapeutische indicaties), 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen) van de Product informatie voor Zyvoxid 600 mg filmomhulde tabletten en Zyvoxid 2 mg/ml oplossing voor infusie zijn gewijzigd. De volledige Product informatie met gemarkeerde wijzigingen is bij deze brief gevoegd.

Rapporteren van vermoede bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de registratiehouder van het product.

Communicatie-informatie

Pfizer stelt zich ten doel wereldwijd zo snel mogelijk aanvullende informatie te verschaffen aan artsen, apothekers, patiënten en overheden. Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Zyvoxid, kunt u contact opnemen met Pfizer bv, Medical Information via telefoonnummer 0800-MEDINFO (6334636).

Met vriendelijke groet,
Pfizer bv

Jonathan Briers, arts
Medisch Directeur

Bijlage(n) : Samenvatting van de Productkenmerken Zyvoxid 2 mg/ml, oplossing voor infusie (maart 2007)
Samenvatting van de Productkenmerken Zyvoxid 600 mg, filmomhulde tabletten (maart 2007)