

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Zentiva® 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Linezolid. Infusionsbeutel mit 300 ml enthalten 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Infusionslösung enthält 45,7 mg (d. h. 13,7 g/300 ml) Glucose und 0,38 mg (114 mg/300 ml) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Isotonische, klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid Zentiva wird angewendet bei Erwachsenen bei der Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien und nosokomialen Pneumonien, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass diese durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht sind. Um zu entscheiden, ob Linezolid Zentiva eine geeignete Therapie ist, sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter Gram-positiver Mikroorganismen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für empfindliche Erreger).

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch Gram-negative Erreger. Bei Nachweis von oder Verdacht auf einen Gram-negativen Erreger muss gleichzeitig eine spezifische Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Schwere Haut- und Weichgewebeeinfektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Linezolid Zentiva ist bei Erwachsenen **nur** dann zur Behandlung von schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test ergeben hat, dass die Infektion durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht ist.

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch Gram-negative Erreger. Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen, bei denen gleichzeitig eine begleitende Infektion durch Gram-negative Erreger nachgewiesen wurde oder der Verdacht auf eine solche besteht, dürfen Linezolid nur dann erhalten, wenn keine alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4). In dieser Situation muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Linezolid sollte nur im Klinikumfeld und unter Berücksichtigung der Empfehlungen eines entsprechenden Experten, wie beispielsweise eines Mikrobiologen oder eines Spezialisten für Infektionskrankheiten, begonnen werden.

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung kann mit Linezolid Zentiva Infusionslösung begonnen werden.

Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

In solchen Fällen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da orales Linezolid eine Bioverfügbarkeit von fast 100 % besitzt.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen:

Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Krankheitserreger, vom Ort und Schweregrad der Infektion und vom klinischen Ansprechen des Patienten.

Die folgenden Empfehlungen zur Behandlungsdauer entsprechen der Behandlungsdauer, die in klinischen Studien angewendet wurde. Bei bestimmten Infektionsarten können auch kürzere Behandlungszyklen ausreichen. Dies wurde jedoch nicht in klinischen Studien untersucht.

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Anwendungsdauer von mehr als 28 Tagen sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei mit Bakteriämie einhergehenden Infektionen ist keine Erhöhung der empfohlenen Dosen oder Verlängerung der Therapiedauer erforderlich.

Es werden die folgenden Dosierungen empfohlen:

Art der Infektion	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	600 mg intravenös 2-mal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	600 mg intravenös 2-mal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage
Schwere Haut- und Weichgewebeeinfektionen	600 mg intravenös 2-mal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Schwere Nierenfunktionsstörung (d. h. $CL_{CR} < 30$ ml/min):

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Da nicht bekannt ist, ob die bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beobachtete bis zu 10-fach höhere Exposition mit den beiden Hauptmetaboliten von Linezolid klinisch von Bedeutung ist, muss eine Behandlung mit Linezolid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht erfolgen und darf nur begonnen werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Da während einer Hämodialyse etwa 30 % einer Linezolid-Dosis in 3 Stunden entfernt werden, sollte Linezolid bei Hämodialysepatienten nach der Dialyse angewendet werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem gewissen Teil durch die Hämodialyse entfernt. Die Konzentration dieser Metaboliten ist jedoch auch nach einer Dialyse noch erheblich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

Deshalb muss Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die sich einer Dialyse unterziehen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden, und eine Behandlung darf nur dann begonnen werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Bislang gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Linezolid bei Patienten, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) oder andere Behandlungen für Nierenversagen (außer Hämodialyse) durchlaufen.

Leberfunktionseinschränkung:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Linezolid darf bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung:

Die empfohlene Dosis von Linezolid sollte intravenös 2-mal täglich angewendet werden.

Art der Verabreichung: Intravenöse Anwendung.

Die Infusionslösung soll über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Linezolid darf bei Patienten, die ein die Monoaminoxidase A oder B hemmendes Arzneimittel (z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid) einnehmen oder in den vorangegangenen zwei Wochen eingenommen haben, nicht angewendet werden.

Linezolid darf bei Patienten mit den folgenden Grunderkrankungen bzw. Begleitmedikationen nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht die Möglichkeit, den Patienten sorgfältig zu überwachen und den Blutdruck engmaschig zu kontrollieren:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrtheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin), Vasopressoren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Substanzen (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb darf vor und während der Therapie nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Unter der Anwendung von Linezolid wurde bei einigen Patienten eine Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet. Bei den Fällen, in denen der Ausgang bekannt ist, stiegen die betreffenden hämatologischen Parameter nach Absetzen

von Linezolid wieder auf die Höhe der Ausgangswerte an. Das Risiko dieser Nebenwirkung hängt möglicherweise von der Behandlungsdauer ab. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, haben möglicherweise ein höheres Risiko, Blutdyskrasien zu entwickeln, als jüngere Patienten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz – ob mit oder ohne Dialyse – kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie, Patienten unter Begleitmedikationen, die den Hämoglobinspiegel, die Zahl der Blutzellen, die Thrombozytenzahl oder -funktion mindern können, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit einer Linezolid-Therapie von mehr als 10 bis 14 Tagen sollte deshalb das Blutbild genau kontrolliert werden. Die Gabe von Linezolid an diese Patienten wird nur empfohlen, wenn die Hämoglobinwerte, das Blutbild und die Thrombozytenzahl genau kontrolliert werden können..

Bei Auftreten einer signifikanten Myelosuppression unter der Therapie mit Linezolid sollte die Therapie abgebrochen werden, falls nicht eine unbedingte Notwendigkeit besteht, sie fortzuführen. In diesen Fällen sollten eine intensive Kontrolle des Blutbilds erfolgen und ein geeigneter Maßnahmenplan festgelegt werden.

Zusätzlich sollte bei mit Linezolid behandelten Patienten unabhängig von den Ausgangswerten wöchentlich ein großes Blutbild (mit Bestimmung von Hämoglobin, Thrombozyten, Gesamt-Leukozytenzahl und Leukozyten-Differenzialblutbild) bestimmt werden.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid länger als die empfohlene maximale Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, ein häufigeres Auftreten von schwerwiegenden Anämien beobachtet. Diese Patienten benötigten häufiger Bluttransfusionen. Auch nach Markteinführung wurde über transfusionspflichtige Anämien berichtet, die ebenfalls häufiger bei Patienten auftraten, die Linezolid länger als 28 Tage erhielten.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von sideroblastischer Anämie beschrieben. Die meisten der Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens bekannt war, hatten Linezolid bereits über mehr als 28 Tage erhalten. Nach Absetzen von Linezolid erholten sich die meisten Patienten mit oder ohne Behandlung der Anämie vollständig oder teilweise.

Veränderte Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit katheterassoziiierter Gram-positiver Bakteriämie

In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit intravasalen katheterassoziierten Infektionen wurde bei mit Linezolid behandelten Patienten im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Mortalität festgestellt (78/363 [21,5%] vs. 58/363 [16,0%]). Haupteinflussfaktor auf die Mortalitätsrate war der Status der Infektion mit Gram-positiven Erregern zu Studienbeginn. Bei Patienten, deren Infektionen ausschließlich durch Gram-positive Erreger verursacht waren, waren die Mortalitätsraten vergleichbar (Odds-Ratio: 0,96; 95 %-KI: 0,58 bis 1,59), wohingegen sie bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger identifiziert worden waren, im Linezolid-Arm signifikant ($p = 0,0162$) höher waren (Odds-Ratio: 2,48; 95 %-KI: 1,38 bis 4,46). Die größten Unterschiede traten während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auf. Im Verlauf der Studie traten bei mehr Patienten der Linezolid-Gruppe Gram-negative Erreger auf und mehr Patienten der Linezolid-Gruppe verstarben an Infektionen durch Gram-negative Erreger oder an Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen, bei denen gleichzeitig eine begleitende Infektion durch Gram-negative Erreger nachgewiesen wurde oder der Verdacht auf eine solche besteht, nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.1). In dieser Situation muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziiierter Diarrhö, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika beschrieben, so auch unter Linezolid. Ihre Ausprägung reichte von einer leichten Diarrhö bis hin zu einer Kolitis mit tödlichem Ausgang. Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen während

oder nach Anwendung von Linezolid schwerer Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Wenn eine antibiotika-assoziierte Diarrhö oder eine antibiotika-assoziierte Kolitis vermutet oder bestätigt wird, sollten die laufende Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid, abgebrochen und umgehend entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. In dieser Situation sind Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, kontraindiziert.

Laktatazidose

Bei Anwendung von Linezolid wurde das Auftreten einer Laktatazidose beschrieben. Patienten, bei denen sich unter einer Linezolid-Therapie Symptome einer metabolischen Azidose (wie wiederkehrende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, ein erniedrigter Bicarbonat-Spiegel oder Hyperventilation) entwickeln, müssen sofort einem Arzt vorgestellt werden. Beim Auftreten einer Laktatazidose muss der Nutzen einer fortgesetzten Behandlung mit Linezolid gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Störungen der Mitochondrienfunktion

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Als Folge dieser Hemmung können Nebenwirkungen, wie z. B. Laktatazidose, Anämie und Optikus-Neuropathie oder periphere Neuropathie, auftreten. Derartige Erscheinungen sind häufiger, wenn das Arzneimittel länger als 28 Tage angewendet wird.

Serotonin-Syndrom

Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Opioiden, wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Außer in den Fällen, in denen die Anwendung von Linezolid und die gleichzeitige Gabe eines serotonergen Wirkstoffs lebensnotwendig ist, ist die Koadministration von Linezolid und einem serotonergen Wirkstoff daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In diesem Fall müssen die Patienten engmaschig auf Symptome eines Serotonin-Syndroms (z. B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden. Bei Auftreten derartiger Symptome ist ein Absetzen eines oder beider Wirkstoffe in Betracht zu ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit einem serotonergen Wirkstoff sind Entzugssymptome möglich.

Hyponatriämie und SIADH

Bei einigen mit Linezolid behandelten Patienten wurden Hyponatriämie und/ oder Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei Patienten mit einem Risiko für eine Hyponatriämie, wie z. B. älteren Patienten oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Natriumspiegel im Blut senken könnten (z. B. Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid), regelmäßig zu überwachen.

Periphere Neuropathie und Optikus-Neuropathie

Periphere Neuropathie und/ oder optische Neuropathie und optische Neuritis, manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Linezolid Zentiva berichtet. Diese Berichte betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die empfohlene maximale Behandlungsdauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Alle Patienten sollten angehalten werden, Symptome einer gestörten Sehkraft, wie z. B. Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle, zu berichten. In diesen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung an einen Augenarzt erfolgen. Bei Patienten, die Linezolid Zentiva über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage anwenden, sollte in regelmäßigen Abständen das Sehvermögen kontrolliert werden.

Bei Auftreten einer peripheren oder Optikus-Neuropathie muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der weiteren Anwendung von Linezolid Zentiva erfolgen.

Bei Patienten, die momentan oder vor Kurzem antimykobakterielle Arzneimittel zur Therapie einer Tuberkulose angewendet haben, kann es unter Linezolid zu einem erhöhten Neuropathierisiko kommen..

Konvulsionen

Es wurde berichtet, dass bei Patienten unter der Behandlung mit Linezolid Krampfanfälle aufgetreten sind. In den meisten dieser Fälle lagen in der Anamnese epileptische Anfälle oder Risikofaktoren für epileptische Anfälle vor. Die Patienten müssen angehalten werden, ihren Arzt über epileptische Anfälle in der Vorgeschichte zu informieren.

Monoaminoxidasehemmer

Bei Linezolid handelt es sich um einen reversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer; bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und zur Unbedenklichkeit von Linezolid für Patienten vor, die aufgrund einer Grunderkrankung und/ oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb wird in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Den Patienten ist davon abzuraten, große Mengen tyraminreicher Nahrungsmittel zu sich zu nehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Superinfektionen

Die Auswirkung einer Linezolid-Therapie auf die normale Darmflora wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum nicht empfindlicher Organismen führen. So bildeten z. B. im Rahmen der klinischen Prüfungen etwa 3 % der Patienten, die Linezolid in empfohlener Dosierung erhielten, eine arzneimittelbedingte Candidiasis aus. Tritt während der Behandlung eine Superinfektion auf, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte Linezolid mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wird die Anwendung von Linezolid nur empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Einschränkung der Fertilität

Bei männlichen Ratten führte Linezolid zu einer reversiblen Verminderung der Fertilität und induzierte eine Veränderung der Spermienmorphologie etwa bei Expositionswerten, die den beim Menschen zu erwartenden Werten entsprechen. Mögliche Auswirkungen von Linezolid auf die reproduktiven Organe des Mannes sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Klinische Studien

Für eine Therapiedauer von mehr als 28 Tagen wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht.

Patienten mit Infektionen des diabetischen Fußes, Dekubitus oder ischämischen Läsionen, schweren Verbrennungen oder Gangrän wurden nicht in kontrollierte klinische Studien einbezogen. Die Erfahrung mit Linezolid bei diesen Patienten ist daher begrenzt.

Sonstige Bestandteile

Glucose

1 ml Infusionslösung enthält 45,7 mg (d. h. 13,7 g/300 ml) Glucose, entsprechend ca. 0,0038 Broteinheiten (1,14 Broteinheiten/300 ml). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen mit Glucose-Intoleranz einhergehenden Erkrankungen zu berücksichtigen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,38 mg Natrium pro 1 ml, entsprechend 0,019 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. (114 mg Natrium pro 300 ml Infusionslösung, entsprechend 5,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidasehemmer

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO). Es liegen nur sehr begrenzte Daten aus Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen und Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Patienten vor, für die eine MAO-Hemmung wegen einer Begleitmedikation ein Risiko darstellen könnte. Deshalb wird die Anwendung von Linezolid in diesen Fällen nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Mögliche Wechselwirkungen, die eine Blutdruckerhöhung bewirken können

Linezolid verstärkte bei normotensiven gesunden Probanden den durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid induzierten Blutdruckanstieg. Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid mit entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 30 bis 40 mmHg. Bei Verabreichung jeweils nur einer der Einzelsubstanzen betrug der Anstieg unter Linezolid 11 bis 15 mmHg, unter Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin 14 bis 18 mmHg und unter Placebo 8 bis 11 mmHg. Es wurden keine vergleichbaren Studien zu Patienten mit Hypertonie durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linezolid müssen vasopressive Arzneimittel, einschließlich Dopaminergika, vorsichtig aufdosiert werden, bis das gewünschte Ansprechen erreicht ist.

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Dextromethorphan wurden bei gesunden Probanden untersucht, die Dextromethorphan (2 Dosen à 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid erhielten. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrtheit, Delir, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphoresis und Hyperpyrexie) beobachtet.

Erfahrungen nach Markteinführung: Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der unter Linezolid und Dextromethorphan Symptome von der Art eines Serotonin-Syndroms zeigte. Die Symptome bildeten sich nach Absetzen beider Arzneimittel wieder zurück.

Im klinischen Einsatz von Linezolid zusammen mit serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Opioiden, wurde das Auftreten eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Während diese Komedikation eigentlich kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), wird die Überwachung von Patienten, bei denen eine Komedikation mit Linezolid und serotonergen Wirkstoffen lebensnotwendig ist, im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Bei Personen, die Linezolid zusammen mit weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wurde keine signifikante Blutdruckreaktion beobachtet. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass es lediglich erforderlich ist, übermäßige Mengen an Nahrungsmitteln und Getränken mit hohem Tyramingehalt (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, undestillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte, wie z. B. Sojasoße) zu vermeiden.

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P450-(CYP-)Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch relevanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P450-Isoenzyme der Ratte durch Linezolid nicht induziert. Entsprechend sind mit Linezolid keine Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem beruhen.

Rifampicin

Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurden an 16 erwachsenen, gesunden männlichen Probanden untersucht. Diese erhielten Linezolid zweimal täglich 600 mg für 2,5 Tage mit oder ohne Rifampicin 600 mg einmal täglich für 8 Tage. Rifampicin verringerte dabei die C_{max} und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21 % (90 %-KI: 15 bis 27) bzw. durchschnittlich 32 % (90 %-KI: 27 bis 37). Der Mechanismus und die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung sind nicht bekannt.

Warfarin

Die Verabreichung von Warfarin mit einer Linezolid-Therapie im Steady State bewirkte eine Verringerung des mittleren maximalen INR-(International Normalized Ratio-)Wertes um 10 % und der INR-AUC um 5 %. Die vorliegenden Daten zu Patienten, die Warfarin und Linezolid erhielten, reichen nicht aus, um zu beurteilen, ob und welche klinische Bedeutung diese Befunde haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten aus der Anwendung von Linezolid bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es besteht ein potenzielles Risiko für den Menschen.

Linezolid darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der potenzielle Nutzen wiegt höher als das theoretische Risiko.

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb darf vor und während der Therapie nicht gestillt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien führte Linezolid zu einer verminderten Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit Linezolid möglicherweise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können und dass sie sich bei Auftreten derartiger Symptome nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen jeglicher Ursache mit ihrer Häufigkeit basierend auf den Daten aus klinischen Studien, in denen mehr als 6.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

Am häufigsten wurden Diarrhö (8,9 %), Übelkeit (6,9 %), Erbrechen (4,3 %) und Kopfschmerzen (4,2 %) berichtet.

Die am häufigsten genannten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Kopfschmerz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Etwa 3 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisses ab.

Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Tabelle unter der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufgeführt, da die tatsächliche Häufigkeit aus den vorliegenden Daten nicht abschätzbar ist.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Linezolid mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und beschrieben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen	Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis*, Vaginitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie*, Anämie* [†]	Panzytopenie*, Leukopenie*, Neutropenie, Eosinophilie	sideroblastische Anämie*		Myelosuppression*,
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie	Laktatazidose*		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Konvulsionen*, periphere Neuropathie*, Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin-Syndrom**
Augenerkrankungen		Optische Neuropathie*, Verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeldausfälle*		Optische Neuritis*, Verlust des Sehvermögens*, Veränderungen der Sehschärfe*, Veränderungen des Farbensehens*
Erkrankungen		Tinnitus			

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
des Ohrs und des Labyrinths					
Herzerkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)			
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine abdominelle Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, Völlegefühl, Mundtrockenheit, Glossitis, weiche Stühle, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Superfizielle Zahnverfärbungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Veränderte Leber- funktionstests, erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	Erhöhtes Gesamtbilirubin			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Urtikaria, bullöse Dermatitis, Dermatitis, Diaphoresis	Toxisch epidermale Nekrolyse [#] , Stevens- Johnson- Syndrom [#] , Hypersensitivitäts- vaskulitis		Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	erhöhte Blutharnstoffwerte	Nierenversagen, erhöhtes Kreatinin, Polyurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Ermüdung, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst			
Untersuchungen	<u>Biochemie</u> Erhöhte LDH, Kreatinkinase,	<u>Biochemie</u> Erhöhtes Natrium oder Calcium,			

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Lipase oder Amylase, erhöhter Blutzucker- spiegel (nicht nüchtern), vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Calcium, erhöhtes oder vermindertes Kalium oder Bicarbonat <u>Hämatologie</u> Erhöhte Neutrophilen- zahl oder Eosinophilen- zahl, vermindertes Hämoglobin, verminderter Hämatokrit oder verminderte Erythrozyten- zahl, erhöhte oder verminderte Thrombozyten- zahl oder Leukozytenzahl	verminderter Blutzuckerspiegel (nicht nüchtern), erhöhtes oder vermindertes Chlorid <u>Hämatologie</u> Erhöhte Retikulozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl			

*Siehe Abschnitt 4.4.

**Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

† Siehe unten.

Folgende unerwünschte Wirkungen von Linezolid wurden in seltenen Fällen als schwerwiegend eingestuft: lokalisierte abdominelle Schmerzen, transitorische ischämische Attacken und Hypertonie.

† In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über bis zu 28 Tage gegeben wurde, kam es bei 2,0 % der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und Begleiterkrankungen betrug der Anteil der Patienten, denen Linezolid über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen gegeben wurde und die eine Anämie entwickelten 2,5 % (33/1.326) im Vergleich zu 12,3 % (53/430) bei einer Behandlungsdauer > 28 Tage. Bei den Patienten, die über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen behandelt wurden, betrug der Anteil arzneimittelbedingter schwerer transfusionspflichtiger Anämien 9 % (3/33), und bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden, 15 % (8/53).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien zu mehr als 500 Kindern und Jugendlichen (Neugeborene bis 17 Jahre) liefern keine Anhaltspunkte dafür, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Linezolid bei pädiatrischen Patienten von dem erwachsener Patienten unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung beschrieben. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:

Es wird eine supportive Therapie mit Erhalt der glomerulären Filtration empfohlen. Während einer Hämodialyse werden in 3 Stunden etwa 30 % einer Linezolid-Dosis entfernt, es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämo-perfusion vor. Die beiden Hauptmetaboliten von Linezolid werden ebenfalls zu einem gewissen Anteil durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen für Toxizität waren nach einer Dosierung von 3.000 mg/kg/Tag Linezolid bei Ratten verminderte Aktivität und Ataxie, während Hunde, die 2.000 mg/kg/Tag erhielten, Erbrechen und Tremor zeigten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, ATC-Code: J01X X08.

Allgemeine Eigenschaften

Linezolid ist ein synthetisches Antibiotikum einer neuen Antibiotika-Klasse, der Oxazolidinone. Die Substanz ist *in vitro* gegen aerobe Gram-positive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen wirksam. Linezolid hemmt über einen einzigartigen Wirkmechanismus selektiv die bakterielle Proteinsynthese.

Dabei bindet es an eine Bindungsstelle des bakteriellen Ribosoms (23S- der 50S-Untereinheit) und verhindert so die Bildung eines funktionellen 70S-Initiationskomplexes, der für die Translation essentiell ist.

Der postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid betrug *in vitro* für *Staphylococcus aureus* ca. 2 Stunden. In tierexperimentellen Untersuchungen betrug der PAE (*in vivo*) für *Staphylococcus aureus* 3,6 Stunden und für *Streptococcus pneumoniae* 3,9 Stunden. In den tierexperimentellen

Untersuchungen war der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakodynamische Parameter die Zeit, in der der Linezolid-Plasmaspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für den entsprechenden Keim lag.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die vom „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ aufgestellten MHK-Grenzwerte betragen für Staphylokokken und Enterokokken ≤ 4 mg/l für empfindlich und > 4 mg/l für resistent. Für Streptokokken (einschließlich *S. pneumoniae*) liegen die Grenzwerte bei ≤ 2 mg/l für empfindlich und > 4 mg/l für resistent. Nicht-Spezies-bezogene MHK-Grenzwerte sind ≤ 2 mg/l für empfindlich und > 4 mg/l für resistent. Die Nicht-Spezies-bezogenen Grenzwerte wurden vorwiegend auf Grundlage von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten bestimmt und sind von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies unabhängig. Sie sollten nur für Erreger herangezogen werden, für die keine spezifischen Grenzwerte festgelegt wurden, und nicht für solche Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere bei Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist, ist im Bedarfsfall Expertenrat einzuholen.

Resistenzlage in Europa (Resistenzlage in Deutschland siehe Anlage)

Kategorie	
<u>Empfindliche Organismen</u> Gram-positive Aerobier: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulase-negative Staphylokokken <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokokken der Gruppe C Streptokokken der Gruppe G Gram-positive Anaerobier: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -Spezies	<u>Resistente Organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -Spezies <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> -Spezies

*Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in zugelassenen klinischen Anwendungsgebieten nachgewiesen.

Während Linezolid *in vitro* eine gewisse Aktivität gegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* zeigt, sind die Daten für einen Nachweis der klinischen Wirksamkeit unzureichend.

Resistenzen

Kreuzresistenzen

Der Wirkmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Antibiotika-Klassen. *In-vitro*-Untersuchungen mit klinischen Isolaten, darunter Methicillin-resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken und Penicillin- und Erythromycin-resistente Streptokokken, zeigten, dass Linezolid im Allgemeinen bei Organismen wirksam ist, die gegen eine oder mehrere andere Antibiotikaklassen resistent sind.

Eine Linezolid-Resistenz steht in Zusammenhang mit Punktmutationen in der 23S-rRNA.

Wie auch bei anderen Antibiotika wurde auch für Linezolid bei Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen und/oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum eine nachlassende Empfindlichkeit festgestellt. Resistenzen gegenüber Linezolid wurden für Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken beschrieben. Diese Resistenzen traten überwiegend im Zusammenhang mit langen Behandlungszyklen, prothetischen Materialien oder nichtdrainierten Abszessen auf. Bei Auftreten von antibiotikaresistenten Erregern im Krankenhaus ist die Einhaltung strikter Vorgehensweise zur Infektionskontrolle unabdingbar.

Daten aus klinischen Studien

Studien zu Kindern und Jugendlichen: In einer offenen Studie wurde bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zu einem Alter von 11 Jahren die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10-15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden) verglichen. Behandelt wurden Infektionen durch vermutete oder nachgewiesene resistente Gram-positive Erreger (einschließlich nosokomialer Pneumonie, komplizierter Haut- und Hautstruktur-Infektionen, Katheterbezogener Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache und anderer Infekte). Die klinischen Heilungsraten betragen in der klinisch auswertbaren Population unter Linezolid 89,3 % (134/150) und unter Vancomycin 84,5 % (60/71) (95 %-KI: -4,9; 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linezolid Zentiva enthält im Wesentlichen (S)-Linezolid, das biologisch wirksam ist und zu inaktiven Derivaten metabolisiert wird.

Resorption

Linezolid wird nach oraler Zufuhr schnell und umfangreich resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Verabreichung in einer Crossover-Studie) ist vollständig (etwa 100 %).

Die Resorption wird nicht wesentlich durch Nahrung beeinflusst und ist nach Einnahme einer Suspension zum Einnehmen und nach Filmtabletten vergleichbar.

Nach 2-mal täglicher intravenöser Verabreichung von 600 mg wurden die C_{max} und C_{min} von Linezolid (Mittelwert [Standardabweichung]) im Steady State mit 15,1 (2,5) mg/l bzw. 3,68 (2,68) mg/l gemessen.

In einer anderen Studie mit 2-mal täglicher oraler Verabreichung von 600 mg Linezolid bis zum Steady State betrug die C_{max} 21,2 (5,8) mg/l und die C_{min} 6,15 (2,94) mg/l. Steady-State-Bedingungen werden am zweiten Tag der Anwendung erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Erwachsenen durchschnittlich etwa 40 bis 50 Liter und entspricht damit ungefähr dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31 % und ist nicht konzentrationsabhängig.

Bei einer begrenzten Anzahl von Probanden wurden die Linezolid-Konzentrationen in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten nach Mehrfachgabe untersucht. Das Verhältnis der Linezolid-Konzentrationen im Speichel und im Schweiß gegenüber dem Plasma lag bei 1,2 : 1,0 bzw. 0,55 : 1,0. Das Verhältnis der Konzentrationen im epithelialen Flüssigkeitsfilm und in den Alveolarzellen der

Lunge gegenüber dem Plasma betrug zum Zeitpunkt der C_{\max} unter Steady-State-Bedingungen 4,5 : 1,0 bzw. 0,15 : 1,0. In einer kleinen Studie zu Probanden mit ventrikuloperitonealem Shunt und im Wesentlichen nicht entzündeten Meningen betrug das Konzentrationsverhältnis zwischen Zerebrospinalflüssigkeit und Plasma nach Mehrfachgabe von Linezolid zum Zeitpunkt der C_{\max} 0,7 : 1,0.

Biotransformation

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinrings metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Derivate der Carbonsäure mit offenen Ringstrukturen entstehen: der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) und der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586) ist beim Menschen der Hauptmetabolit und man geht davon aus, dass er durch einen nicht enzymatischen Prozess gebildet wird. Der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) tritt in geringeren Mengen auf. Darüber hinaus wurden weniger wichtige inaktive Metaboliten beschrieben.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wird Linezolid unter Steady-State-Bedingungen hauptsächlich in Form von PNU-142586 (40 %), als unveränderte Substanz (30 %) und in Form von PNU-142300 (10 %) im Urin ausgeschieden. In den Fäzes tritt praktisch keine unveränderte Substanz auf und etwa 6 % bzw. 3 % der Dosis sind in Form von PNU-142586 und PNU-142300 nachweisbar.

Die Eliminationshalbwertszeit von Linezolid beträgt durchschnittlich etwa 5–7 Stunden.

Die nichtrenale Clearance macht ungefähr 65 % der Gesamtclearance von Linezolid aus. Mit steigenden Linezolid-Dosen zeigt sich eine geringgradige Nichtlinearität der Clearance.

Diese scheint auf eine geringere renale und nichtrenale Clearance bei höheren Linezolid-Konzentrationen zurückzuführen zu sein. Allerdings ist der Unterschied bei der Clearance gering und schlägt sich nicht in der scheinbaren Eliminationshalbwertszeit nieder.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung:

Nach einmaliger Verabreichung von 600 mg stieg die Plasma-Exposition mit den beiden Hauptmetaboliten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um den Faktor 7 bis 8 an. Dagegen nahm die AUC der unveränderten Substanz nicht zu. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid in geringem Ausmaß durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten unter 600-mg-Einzeldosen nach der Dialyse noch erheblich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz.

Nach mehrtägiger Linezolid-Verabreichung lagen die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden Hauptmetaboliten bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen 21 regelmäßig eine Hämodialyse erhielten, etwa um den Faktor 10 höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die maximalen Plasmaspiegel von Linezolid blieben unbeeinflusst.

Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht erwiesen, da derzeit nur begrenzte Sicherheitsdaten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionseinschränkung:

Die begrenzten vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh-Klasse A oder B) nicht verändert ist. Die Pharmakokinetik von Linezolid bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht. Da Linezolid durch einen nichtenzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist jedoch nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Metabolisierung signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre):

Die Anwendung von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) wird wegen unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Um Empfehlungen für eine sichere und wirksame Dosierung geben zu können, werden weitere Studien benötigt. In Pharmakokinetik-Studien war die Linezolid-Clearance (auf Grundlage des Körpergewichts in kg) nach einmaliger und wiederholter Verabreichung bei Kindern (1 Woche bis 12 Jahre) höher als bei Erwachsenen und nahm mit zunehmendem Alter ab.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren bewirkte die tägliche Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden eine Exposition, die in etwa der durch 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreichten entspricht.

Die systemische Clearance von Linezolid (auf Grundlage des Körpergewichts in kg) steigt bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche schnell an. Entsprechend ist die systemische Exposition bei täglicher Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden an Neugeborene am ersten Tag nach der Entbindung am höchsten. Allerdings wird unter dieser Dosierung in der ersten Lebenswoche keine übermäßige Akkumulation erwartet, da die Clearance in diesem Zeitraum schnell ansteigt.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) war die Pharmakokinetik von Linezolid nach Verabreichung einer 600-mg-Dosis der von Erwachsenen vergleichbar. Daher werden Jugendliche unter einer Dosierung von 600 mg alle 12 Stunden eine vergleichbare Exposition erzielen wie Erwachsene unter gleicher Dosierung.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikuloperitonealem Shunt wurden unter Linezolid 10 mg/kg, alle 12 Stunden oder alle 8 Stunden, nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung schwankende Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) gemessen. In der Zerebrospinalflüssigkeit wurden weder regelmäßig noch auf Dauer therapeutische Konzentrationen erreicht. Daher wird Linezolid nicht für die empirische Behandlung von Infektionen des Zentralnervensystems bei pädiatrischen Patienten empfohlen.

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei Personen im Alter von 65 Jahren und darüber nicht signifikant verändert.

Frauen:

Frauen haben ein geringfügig kleineres Verteilungsvolumen als Männer und die mittlere Clearance ist, korrigiert für das Körpergewicht, um etwa 20 % verringert. Frauen weisen höhere Plasmakonzentrationen auf, die zum Teil auf Unterschiede beim Körpergewicht zurückzuführen sind. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen bei Frauen wesentlich über die als gut verträglich geltenden Konzentrationen ansteigen werden, da sich die mittlere Halbwertszeit von Linezolid bei Männern und Frauen nicht wesentlich unterscheidet. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Linezolid führte bei männlichen Ratten zu einer Abnahme der Fertilität und der Reproduktionsleistung bei annähernd humantherapeutischen Expositionen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel, wohingegen sich bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, waren die Effekte jedoch nicht reversibel. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie und in den Nebenhoden eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen beobachtet. Linezolid schien bei Ratten die Reifung der Spermatozoen zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die durch Linezolid verursachten unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Bei Hunden wurde nach 1-monatiger Behandlung keine Hypertrophie der Nebenhoden beobachtet, allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei Expositionen bis zum 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition. Bei Mäusen waren diese Linezolid-Konzentrationen maternaltoxisch und wurden mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfs, einer Verringerung des fötalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeins im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde eine geringfügige maternale Toxizität beobachtet, bei Expositionen, die niedriger waren als die humantherapeutischen Expositionen. Eine leichte fötale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichtes der Föten und einer verringerten Verknöcherung der Brustbeine zeigte, wurde beobachtet. Außerdem zeigten sich eine höhere Sterblichkeit und eine leichte Reifungsverzögerung der Jungtiere. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen kam es nur im maternaltoxischen Bereich (mit klinischen Zeichen, verringerter Gewichtszunahme und verminderter Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fötalen Körpergewichtes; dies trat bei einer niedrigen Konzentration auf, die auf Basis der AUC dem 0,06-Fachen der beim Menschen erwarteten Konzentration entsprach. Bei dieser Tierspezies ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

Linezolid und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch von säugenden Ratten über; die dabei gemessenen Konzentrationen lagen höher als die im Plasma der Muttertiere.

Linezolid verursachte bei Ratten und Hunden eine reversible Myelosuppression.

Bei Ratten, denen man Linezolid über 6 Monate oral verabreicht hatte, wurde unter 80 mg/kg KG/Tag eine leichte bis mäßige axonale Degeneration des Ischiasnervs beobachtet. Bei einer zwischenzeitlichen Nekropsie nach 3 Monaten wurde auch bei einer männlichen Ratte eine leichte Degeneration des Ischiasnervs bei dieser Dosierung beobachtet. Um Hinweise auf eine Degeneration des Sehnervs zu finden, wurden empfindliche morphologische Untersuchungen an perfundiertem Gewebe vorgenommen. Nach 6 Monaten lag bei 2 von 3 männlichen Ratten eine leichte bis mäßige Degeneration des Sehnervs vor; aufgrund der akuten Natur dieser Befunde und ihrer asymmetrischen Verteilung war ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel jedoch fragwürdig. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei älteren Ratten spontan auftretenden, unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und stellt möglicherweise eine Verschlimmerung einer generellen Veränderung des Augenhintergrunds dar..

Die präklinischen Befunde, die auf Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe und Genotoxizität basieren, ergaben kein spezifisches Risiko für die Anwendung beim Menschen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Aufgrund der kurzen Anwendungsdauer und dem Fehlen einer Toxizität bei genetischen Studien wurden Untersuchungen zur Karzinogenität und Tumorbildung nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (E 330)

Natriumhydroxid-Lösung 10 % (E 524, zur pH-Wert-Einstellung)

Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)

Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)

Salzsäure 10 % (E 507, zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es sollten der Lösung keine Zusätze hinzugefügt werden. Falls Linezolid zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, sollte jedes Arzneimittel einzeln und gemäß den eigenen Gebrauchsanweisungen angewandt werden. In ähnlicher Weise sollte bei Verwendung des gleichen intravenösen Zugangs für die Infusion verschiedener Arzneimittel der Zugang jeweils vor und nach der Anwendung von Linezolid mit einer kompatiblen Infusionslösung gespült werden.

Linezolid Zentiva Infusionslösung zeigt bekanntermaßen physikalische Inkompatibilität mit folgenden Zusammensetzungen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinisothionat, Erythromycinlactobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 3 Jahre.

Nach dem Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Präparat nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich; den Polyethylen-Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Linezolid Zentiva ist eine klare Lösung und wird in einzelnen Infusionsbeuteln aus Polyethylen niedriger Dichte vertrieben, die jeweils 300 ml (600 mg Linezolid) Lösung enthalten. Die Beutel werden in Schachteln mit 1 oder 10 Beuteln vertrieben.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Den Umkarton erst zur sofortigen Anwendung entfernen, dann die Dichtigkeit durch festes Zusammendrücken des Beutels prüfen. Falls Flüssigkeit austritt, den Beutel nicht verwenden, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann. Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, und nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden. Die Beutel nicht in Reihe verbunden verwenden. Jede nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Angebrochene Beutel nicht erneut anschließen.

Linezolid Zentiva Infusionslösung ist kompatibel mit den folgenden Lösungen: 5 %-Glucoselösung zur intravenösen Infusion, 0,9 %-Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion, Ringer-Lactat-Lösung zur Injektion (Hartmann-Lösung zur Injektion).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

8. ZULASSUNGSNUMMER

86554.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Anlage: Resistenzlage in Deutschland

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Nocardia asteroides</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme) *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> °

(Streptokokken der Gruppen C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
Von Natur aus resistente Spezies
Alle Gram-negativen Mikroorganismen
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

* Die klinische Wirksamkeit für empfindliche Isolate wurde in zulassungsrelevanten klinischen Anwendungsgebieten nachgewiesen.