

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Linezolid STADA® 2 mg/ml Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Linezolid.

Jeder Infusionsbeutel mit 300 ml Infusionslösung enthält 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 300 ml Infusionslösung enthält 13,7 g Glucose und 114 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung
Isotonische, klare, farblose bis gelbliche Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie/ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid STADA® ist bei Erwachsenen zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie und nosokomialer Pneumonie angezeigt, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch empfindliche grampositive Erreger verursacht sind. Um zu entscheiden, ob Linezolid STADA® eine angemessene Therapie darstellt, sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter grampositiver Mikroorganismen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für empfindliche Erreger).

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

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Linezolid STADA® ist bei Erwachsenen zur Behandlung von schweren Haut- und Weichteilinfektionen **nur dann** angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test ergeben hat, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Erreger verursacht ist.

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine begleitende Infektion durch gramnegative Erreger darf Linezolid nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Unter diesen Umständen **muss** gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

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

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika müssen berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie kann mit Linezolid-Infusionslösung, -Filmtabletten oder -Suspension zum Einnehmen begonnen werden. Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn klinisch angezeigt. In solchen Fällen ist eine Dosisanpassung aufgrund der oralen Bioverfügbarkeit von Linezolid von ca. 100% nicht erforderlich.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen:

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

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

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Infektionen mit gleichzeitiger Septikämie ist keine Dosiserhöhung oder Verlängerung der Therapiedauer erforderlich.

Die Dosierungsempfehlungen gelten für Infusionslösung und Tabletten/Granulat zur Herstellung einer Suspension zu Einnehmen gleichermaßen und sind wie folgt:

Infektion	Dosierung	Behandlungsdauer
nosokomiale Pneumonie	600 mg zweimal täglich	10 bis 14 aufeinander folgende Tage
ambulant erworbene Pneumonie		
schwere Haut- und Weichteilinfektionen	600 mg zweimal täglich	

Kinder und Jugendliche

Die Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linezolid für Kinder und Jugendliche (<18 Jahre) sind nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen festzulegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Solange keine weiteren Daten vorliegen, wird deshalb die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d.h. CL_{CR} < 30 ml/min)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Aufgrund der unbekanntenen klinischen Bedeutung der bis zu 10-fach höheren Konzentration der beiden Hauptmetaboliten von Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte eine Behandlung mit Linezolid mit besonderer Vorsicht erfolgen und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Da bei Hämodialyse ca. 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 bestimmten Teil durch Hämodialyse entfernt; die Konzentration dieser Metaboliten ist jedoch nach Dialyse noch deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz. Deshalb sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die sich einer Dialyse unterziehen, Linezolid mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Bislang gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Linezolid bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) oder anderen Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte Linezolid 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 zweimal täglich verabreicht werden.

Verabreichung: Intravenöse Anwendung. Die Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten infundiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Linezolid darf bei Patienten, die ein Arzneimittel, das die Monoaminoxidase A oder B hemmt (z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid), einnehmen oder innerhalb der letzten 2 Wochen eingenommen haben, nicht angewendet werden.

Linezolid darf bei Patienten mit folgender zugrunde liegender klinischer Symptomatik oder unter folgenden Begleitmedikationen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und zur Kontrolle des Blutdrucks vor:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffectiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen,

- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT₁-Rezeptor-Agonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z.B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z.B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierversuche deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb sollte vor der Therapie abgestellt 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 Blutzellzahl, 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 ist nur empfohlen, wenn Hämoglobinwerte, Blutbild und 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 geeignete Maßnahmenkataloge festgelegt werden.

Zusätzlich sollte ein großes Blutbild (einschließlich Bestimmung der Hämoglobinwerte, Thrombozyten, der Gesamt-Leukozytenzahl und des Leukozyten-Differenzialblutbilds) wöchentlich bei Patienten unter der Therapie mit Linezolid unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbilds bestimmt werden.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei den Patienten, die Linezolid länger als die maximal empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, ein erhöhtes Auftreten von schweren Anämien beobachtet.

Diese Patienten benötigten häufiger Bluttransfusionen. Auch nach der Markteinführung wurde über transfusionspflichtige Anämien berichtet. Dies war ebenfalls häufiger bei Patienten, die Linezolid länger als 28 Tage erhielten.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von sideroblastischer Anämie berichtet. In den Fällen, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens bekannt war, hatten die meisten Patienten die Therapie mit Linezolid über mehr als 28 Tage erhalten. Mit oder ohne eine Therapie ihrer Anämie erholten sich die meisten Patienten nach Beendigung der Linezolid-Anwendung vollständig oder teilweise.

Veränderte Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit Katheter-assoziiierter grampositiver Bakteriämie

In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit intravasalen, Katheter-assoziierten Infektionen wurde im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Letalität bei den Patienten festgestellt, die mit Linezolid behandelt wurden (78/363 [21,50%] vs. 58/363 [16,00%]). Haupteinflussfaktor der Letalität war der Status der Infektion mit grampositiven Erregern zu Studienbeginn. Bei denjenigen Patienten mit ausschließlich grampositiven Erregern waren die Letalitätsraten vergleichbar (Odds-Ratio 0,96; 95%-KI: 0,58 bis 1,59). Im Linezolid-Arm waren sie jedoch signifikant höher ($p = 0,0162$) bei den Patienten, bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger identifiziert worden 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 wurden bei mehr Patienten im Linezolid-Arm gramnegative Erreger nachgewiesen und mehr Patienten verstarben an Infektionen durch gramnegative Erreger oder an Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Infektion durch gramnegative Erreger nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.1). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis und Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Ihre Ausprägung reichte von einer leichten Diarrhö bis hin zu einer Kolitis mit tödlichem Ausgang. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit einer schweren Diarrhö während oder nach der Anwendung von Linezolid zu berücksichtigen. 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 beobachtet. Patienten, bei denen sich unter Linezolid Symptome einer metabolischen Azidose (einschließlich rezidivierender Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, einem erniedrigten Bicarbonat-Spiegel oder Hyperventilation) entwickeln, müssen sofort ärztlich überwacht werden. Beim Auftreten einer Laktatazidose sollte der Nutzen einer fortgeführten Therapie mit Linezolid gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Mitochondrien

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Als Folge dieser Hemmung können Nebenwirkungen wie z.B. Laktatazidose, Anämie und optische und 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-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. 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 diesen Fällen sollten derartige Patienten engmaschig in Hinblick auf Symptome eines Serotonin-Syndroms (z.B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden. Beim Auftreten derartiger Symptome sollte der Arzt den Abbruch eines oder beider Wirkstoffe in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit einem serotonergen Wirkstoff sind dabei Entzugssymptome möglich.

Periphere und optische Neuropathie

Periphere Neuropathie und/oder optische Neuropathie und optische Neuritis, manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Linezolid berichtet. Diese Berichte betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlene Dauer 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 allen Patienten, die Linezolid über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage anwenden, sollte die Sehkraft regelmäßig kontrolliert werden.

Beim Auftreten von peripherer oder optischer Neuropathie sollte die weitere Anwen-

dung von Linezolid sorgfältig gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

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

Krampfanfälle

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.

Monoaminoxidase-Hemmer

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 Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid für Patienten vor, die aufgrund einer Grunderkrankung oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb ist 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 entwickelten z.B. ca. 3% der Patienten, die die empfohlenen Dosierungen von Linezolid erhielten, während der klinischen Prüfungen eine arzneimittelbedingte Candidiasis. Bei Auftreten einer Superinfektion während der Behandlung müssen entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Spezielle Patientenpopulationen

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

Nachteilige Auswirkungen auf die männliche Fertilität wurde bei männlichen Ratten beob-

achtet; die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.6).

Klinische Studien

Für eine Therapiedauer über 28 Tage 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 deshalb begrenzt.

Sonstige Bestandteile

300 ml Infusionslösung enthalten 13,7 g Glucose, entsprechend ca. 1 Broteinheit. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

300 ml Infusionslösung enthalten 5 mmol (114 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminoxidase-Hemmer. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelinteraktionen und zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Begleitmedikationen vor, bei denen eine Monoaminoxidase-Hemmung für Patienten ein Risiko sein könnte. In diesen Fällen ist die Anwendung von Linezolid daher 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 den durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid induzierten Blutdruckanstieg bei normotensiven gesunden Probanden. Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu durchschnittlichen Erhöhungen des systolischen Blutdrucks um 30 bis 40 mmHg im Vergleich zu 11 bis 15 mmHg mit Linezolid alleine, 14 bis 18 mmHg mit Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8 bis 11 mmHg mit Placebo. Bei Probanden mit Hypertonie wurden ähnliche Studien nicht durchgeführt. Es wird bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid empfohlen, vasopressive Arzneimittel, einschließlich Dopaminergika, vorsichtig zu titrieren, bis das gewünschte Ansprechen erreicht ist.

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die potenzielle Arzneimittelwechselwirkung mit Dextromethorphan wurde an gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten Dextromethorphan (zweimal 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrtheit, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) beobachtet.

Erfahrungen nach Markteinführung: Bei einem Patienten kam es unter Linezolid und Dextromethorphan zu Serotonin-Syndrom-ähnlichen Erscheinungen, die sich nach Absetzen beider Arzneimittel wieder zurückbildeten.

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

Gleichzeitige Anwendung mit Nahrungsmitteln, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen

Bei Personen, die Linezolid zusammen mit weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wurde keine signifikante Pressorreaktion beobachtet. Dies legt nahe, dass es nur nötig ist, übermäßige Mengen solcher Nahrungsmittel und Getränke zu vermeiden, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen (z.B. reifer Käse, Hefeextrakte, nicht destillierte alkoholische Getränke oder fermentierte Sojabohnenprodukte wie z.B. Sojasoße).

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher 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 über 2,5 Tage zweimal täglich 600 mg Linezolid mit oder ohne 600 mg Rifampicin einmal täglich über 8 Tage. Rifampicin verringerte dabei die C_{max} und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21% (90%-KI: 15, 27) und 32% (90%-KI: 27, 37). Der Mechanismus sowie die klinische Signifikanz dieser Wechselwirkung sind unbekannt.

Warfarin

Die Zugabe von Warfarin zur Linezolid-Therapie im *Steady State* ergab bei gleichzeitiger Anwendung eine Senkung der mittleren maximalen INR um 10% mit einer 5%igen Senkung der AUC-INR. Die Daten von Patienten, die Warfarin und Linezolid erhielten, reichen nicht aus, um die klinische Bedeutung dieser Befunde zu beurteilen, falls diesem Befund überhaupt eine Bedeutung zukommen sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es fehlen ausreichende Daten aus der Anwendung von Linezolid bei schwangeren

Frauen. Tierexperimentelle Studien haben toxische Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für Menschen liegt möglicherweise ein Risiko vor.

Linezolid sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig notwendig ist, d.h. wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten möglicherweise in die Muttermilch übergehen; dementsprechend sollte vor der Behandlung abgestellt und während der Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

Linezolid verminderte die Fertilität und das Reproduktionsverhalten von männlichen Ratten bei Plasmaspiegeln, die auch beim Menschen erwartet werden. Hunde, die über einen Monat behandelt wurden, entwickel-

ten Veränderungen des Gewichts von Prostata, Hoden und Nebenhoden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen haben.

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

Die Patienten sollten gewarnt werden, dass unter der Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitt 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

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 2.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen über einen

Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

Am häufigsten wurden Diarrhö (8,4%), Kopfschmerzen (6,5%), Übelkeit (6,3%) und Erbrechen (4,0%) berichtet.

Die am häufigsten berichteten Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Ca. 3% der Patienten beendeten wegen einer Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkung die Behandlung.

Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Aufstellung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgelistet, da die tatsächliche Häufigkeit aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden kann.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unter der Behandlung mit Linezolid beobachtet und mit den fol-

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 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	Vaginitis	Antibiotika-assoziierte Kolitis einschließlich pseudomembranöse Kolitis*		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie**	Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozytopenie*, Eosinophilie	Panzytopenie*		Myelosuppression*, sideroblastische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie			Laktatazidose*
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Krampfanfälle*, Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin-Syndrom**, periphere Neuropathie*
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeldausfälle*		optische Neuropathie*, optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe* oder des Farbsehens*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herzerkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)			
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine Abdominalschmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, Völlegefühl, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Superfizielle Zahnverfärbungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Veränderte Leberfunktionstests; erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	Erhöhtes Gesamtbilirubin			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag	Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis			Bullöse Hauterkrankungen, wie beispielsweise Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse, Angioödem, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhte Blutharnstoffwerte	Nierenversagen, Polyurie, erhöhte Kreatininwerte			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst			
Untersuchungen	<u>Chemie:</u> erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern); vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat <u>Hämatologie:</u> erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl; reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl; erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen	<u>Chemie:</u> erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid <u>Hämatologie:</u> erhöhte Retikulozytenzahl; reduzierte Neutrophilenzahl			

* Siehe Abschnitt 4.4

** Siehe Abschnitt 4.3 und 4.5

† Siehe unten

genden Häufigkeiten berichtet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen unter Linezolid wurden in seltenen Fällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Abdominalschmerzen, transiente ischämische Attacken und Hypertonie.

† In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über bis zu 28 Tage gegeben wurde, berichteten 2,0% der Patienten von 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 über 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 bei mehr als 500 Kindern und Jugendlichen (Alter bis zu 17 Jahre) haben keine Hinweise darauf erbracht, dass sich bei Linezolid das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen von dem bei Erwachsenen 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 einer Überdosierung berichtet. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:

Eine unterstützende Behandlung in Verbindung mit der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration ist empfehlenswert. Ca. 30% einer Dosis Linezolid werden in 3 Stunden durch Hämodialyse entfernt; es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämotherapie vor. Die zwei Hauptmetaboliten des Linezolid werden teilweise auch durch Hämodialyse entfernt.

Toxizitätszeichen waren nach Dosierungen von 3.000 mg/kg/Tag Linezolid bei Ratten verminderte Aktivität und Ataxie, während Hunde, die mit 2.000 mg/kg/Tag behandelt wurden, Erbrechen und Tremor zeigten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX08

Allgemeine Eigenschaften

Bei Linezolid handelt es sich um eine synthetische antibakterielle Substanz, die zu einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidinonen, gehört. Die Substanz zeigt *In-vitro*-Aktivität gegen aerobe grampositive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen. Linezolid wirkt über die selektive Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese mittels eines einzigartigen Wirkmechanismus. Es bindet an eine Bindungsstelle des bakteriellen Ribosoms (23S der 50S-Untereinheit) und verhindert so die Bildung eines funktionellen 70S-Initiationskomplexes, der einen wesentlichen Teil des Translationsprozesses darstellt. Hieraus resultiert eine bakteriostatische Wirkung.

Der *in vitro* postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid betrug für *Staphylococcus aureus* ca. 2 Stunden. Beim Tiermodell zeigte sich *in vivo* für *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* ein PAE von 3,6 bzw. 3,9 Stunden. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich, dass der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakodynamische Parameter die Zeitdauer ist, in der der Linezolid-Plasmaspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) des entsprechenden Keimes überschreitet.

Breakpoints

Vom „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ festgelegte MHK-Breakpoints:

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i> ssp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> ssp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> ssp. (A, B, C, G)	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Nicht Spezies-bezogene Breakpoints*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Die von den Erregern unabhängigen Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Parametern bestimmt und sind unabhängig von der MHK einzelner Spezies. Sie sollten nur für die Erreger herangezogen werden, für die kein spezifischer Breakpoint festgelegt wurde, und nicht für die Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird.

Empfindlichkeit

Das Auftreten von erworbenen Resistenzen kann sowohl geographisch als auch zeitlich für ausgewählte Spezies variieren, sodass die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation wünschenswert ist, besonders dann, wenn schwere Infektionen behandelt werden. Falls nötig, sollte der Rat eines Experten herangezogen werden, wenn die lokale Resistenzsituation den Nutzen des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

Kategorie
<u>Empfindliche Organismen</u>
Gram-positive Aerobier: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulasenegative 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> Neisseria-Spezies Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> -Spezies

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

Während Linezolid *in vitro* einige Aktivität gegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* aufweist, liegen zu wenige Daten vor, die die klinische Wirksamkeit belegen.

Resistenz

Kreuzresistenz

Die Wirkungsweise von Linezolid unterscheidet sich von der aller anderen Antibiotikaklassen. *In-vitro*-Untersuchungen mit klinischen Isolaten, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Vancomycin-resistenter Enterokokken und Penicillin- und Erythromycin-resistenter Streptokokken zeigen, dass Linezolid im Allgemeinen gegen Organismen wirkt, die gegenüber einer oder mehreren anderen Antibiotikaklassen resistent sind.

Unter der Therapie mit Linezolid kann es dennoch in seltenen Fällen zur Resistenz kommen, insbesondere nach langdauernder Therapie bei Enterokokken-Infektionen. Resistenz (MHK ≥ 8 mg/L) wird zumeist durch Punktmutationen in der zentralen Region der V-Schleife der 23S rRNS verursacht. Hierbei kommt es an einer bestimmten Position zu einem Nukleotidaustausch von Guanin durch Uracil. Die 23S rRNS liegt in verschiedener Anzahl von Allelen im Genom bei Bakterien vor, z.B. fünf Kopien in *Staphylococcus aureus*, vier in *Enterococcus faecalis* und sechs in *E. faecium*. Es besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl der mutierten Allele und der Höhe der MHK-Werte für Linezolid: *In-vitro*-Untersu-

chungen haben ergeben, dass bereits Mutationen in einem von sechs Allelen bei *E. faecium* und in zwei von vier Allelen bei *E. faecalis* zur Resistenz führen. Von Plasmidvermittelter, durch das *cfr*-Gen kodierter Resistenz wurde berichtet. Die Resistenz beruht auf einer Methylierung der 23S rRNS, wodurch die Affinität von Linezolid zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt ist.

Bei chromosomalkodierter Resistenz besteht eine Kreuzresistenz von Linezolid mit den Antibiotika anderer Wirkstoffklassen derzeit praktisch nicht. Dem gegenüber vermittelt das *cfr*-Gen auch eine Kreuzresistenz gegen Phenicole, Linkosamide, Pleuromutiline und Streptogramin A.

Wie auch für andere Antibiotika beschrieben, wurde auch unter Linezolid bei Anwendung an Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen und/oder über einen längeren Zeitraum eine Abnahme der Empfindlichkeit festgestellt. Eine Resistenz gegenüber Linezolid wurde von Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und koagulasenegaativen Staphylokokken berichtet. Dies trat überwiegend nach langen Therapiezyklen und bei Prothesen, die nicht entfernt wurden, oder bei nicht drainierten Abszessen auf. Beim Vorliegen von antibiotikaresistenten Erregern im Krankenhaus ist die Einhaltung einer strikten Vorgehensweise zur Infektionskontrolle unabdingbar.

Informationen aus klinischen Studien

Studien bei Kindern

In einer offenen Studie wurde bei Kindern bis zu einem Alter von 11 Jahren die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10 bis 15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden) verglichen. Behandelt wurden Infektionen durch vermutete oder nachgewiesene resistente gram-positive Pathogene (einschließlich nosokomiale Pneumonie, komplizierte Infektionen der Haut und der Hautstruktur, auf Katheter zurückzuführende Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache und andere Infekte). Die klinischen Heilungsraten in der auswertbaren Population waren 89,3% (134/150) für Linezolid und 84,5% (60/71) für Vancomycin (95%-KI: -4,9, 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linezolid STADA® enthält im Wesentlichen (S)-Linezolid als biologisch wirksame Substanz und wird zu inaktiven Derivaten metabolisiert.

Resorption

Linezolid wird nach oraler Gabe schnell und in großem Maße resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Dosierung erreicht.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Dosierung in einer Cross-over-Studie) ist vollständig (ca. 100%).

Die Resorption wird von Nahrungsmitteln nicht signifikant beeinflusst, und die Resorption der Suspension zum Einnehmen entspricht der, die mit einer Filmtablette erreicht wird.

C_{max} und C_{min} von Linezolid (Mittelwert [Standardabweichung]) im *Steady State* nach zweimal täglicher Applikation von

600 mg intravenös wurden mit 15,1 [2,5] mg/l und 3,68 [2,68] mg/l bestimmt.

In einer anderen Studie mit oraler Gabe von 600 mg Linezolid zweimal täglich bis zum *Steady State* wurden C_{max} und C_{min} mit 21,2 [5,8] mg/l und 6,15 [2,94] mg/l bestimmt. *Steady-State*-Bedingungen wurden am 2. Tag der Applikation erreicht.

Verteilung

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

Die Linezolid-Konzentration in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten ist an einer begrenzten Anzahl von Probanden nach Mehrfachgabe untersucht worden. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und im Schweiß zum Plasma lag bei 1,2 zu 1,0 bzw. 0,55 zu 1,0. Das Verhältnis für die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge betrug bei C_{max} unter *Steady-State*-Bedingungen 4,5 zu 1,0 bzw. 0,15 zu 1,0.

Bei einer kleinen Probandenstudie mit ventrikulo-peritonealen Shunts und nicht entzündlich veränderten Meningen betrug das Verhältnis nach Mehrfachgabe von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zum Plasma beim C_{max} 0,7 zu 1,0.

Biotransformation

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinringes metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Derivate der Carboxylsäure mit offenen Ringstrukturen entstehen; ein Aminoethoxyacetyl-säure-Metabolit (PNU-142300) und ein Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU 142586) stellt beim Menschen den Hauptmetabolit dar und man geht davon aus, dass er durch einen nicht-enzymatischen Prozess gebildet wird. Der Aminoethoxyacetyl-säure-Metabolit (PNU-142300) kommt seltener vor. Weitere, in geringem Umfang gebildete inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wird Linezolid unter *Steady-State*-Bedingungen hauptsächlich im Urin als PNU-142586 (40%), als unveränderte Substanz (30%) und als PNU-142300 (10%) ausgeschieden. Praktisch keine unveränderte Substanz erscheint in den Fäzes, wohingegen etwa 6% jeder Dosis als PNU-142586 und 3% als PNU-142300 in den Fäzes gefunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit von Linezolid beträgt durchschnittlich etwa 5 bis 7 Stunden.

Die nicht renale Clearance entspricht ungefähr 65% der totalen Linezolid-Clearance. In geringem Umfang zeigt sich mit steigenden Dosierungen von Linezolid eine geringgradige Nicht-Linearität der Clearance. Dies wird auf eine niedrigere renale und nicht-renale Clearance bei höheren Linezolid-Konzentrationen zurückgeführt. Der Unterschied in der Clearance ist allerdings so gering, dass er sich nicht in der Eliminationshalbwertszeit widerspiegelt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) zeigte sich nach Einmalapplikation von 600 mg Linezolid ein 7- bis 8-facher Anstieg der zwei Hauptmetaboliten im Plasma. Die AUC für Linezolid blieb unbeeinflusst. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid in geringem Ausmaß durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten nach einmaliger Gabe von 600 mg nach der Dialyse noch erheblich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen sich 21 regelmäßig einer Hämodialyse unterzogen, lagen die Peak-Plasmakonzentrationen der zwei Hauptmetaboliten nach einigen Tagen Linezolid-Gabe etwa 10-fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Peak-Plasmakonzentration von Linezolid blieb unbeeinflusst.

Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung steht nicht fest, da zurzeit nur begrenzte Sicherheitsdaten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Limitierte Daten weisen darauf hin, dass die pharmakokinetischen Parameter von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (z.B. Child-Pugh A oder B) unverändert bleiben. Die Kinetik bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (z.B. Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Da Linezolid durch einen nicht-enzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion den Stoffwechsel signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) sind nicht ausreichend, um die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Studien werden benötigt, um sichere und wirksame Dosierungsempfehlungen geben zu können. Studien zur Pharmakokinetik zeigten, dass die Clearance von Linezolid (pro kg Körpergewicht) nach einer Einzeldosis sowie nach Mehrfachgabe bei Kindern (1 Woche bis 12 Jahre) höher war als bei Erwachsenen, jedoch mit zunehmendem Alter abnahm.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren führte die Verabreichung von 10 mg/kg Linezolid alle 8 Stunden täglich zu einer Exposition, die in etwa der nach 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen entspricht.

Bei bis zu 1 Woche alten Neugeborenen erhöhte sich die systemische Clearance von Linezolid (pro kg Körpergewicht) in der 1. Lebenswoche rasch. Daher haben Neugeborene, denen 10 mg/kg alle 8 Stunden täglich verabreicht werden, die größte systemische Exposition am 1. Tag nach der Geburt. Eine übermäßige Akkumulation ist jedoch bei dieser Dosierung in der 1. Le-

benswoche nicht zu erwarten, da sich die Clearance in dieser Zeit schnell erhöht.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) war die Pharmakokinetik von Linezolid ähnlich wie bei Erwachsenen nach einer Dosis von 600 mg. Daher haben Jugendliche, die 600 mg alle 12 Stunden täglich erhalten, eine ähnliche Exposition wie Erwachsene, denen die gleiche Dosis verabreicht wird.

Nach Einmal- oder Mehrfachgabe von Linezolid kam es bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikulo-peritonealen Shunts, die 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 oder alle 8 Stunden erhielten, zu unterschiedlichen Linezolid-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit. Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit weder dauerhaft erreicht noch konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid zur empirischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Infektionen des ZNS nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei älteren Menschen von 65 Jahren und älter nicht signifikant verändert.

Frauen

Frauen haben ein geringgradig niedrigeres Verteilungsvolumen als Männer und die mittlere Clearance ist, korrigiert auf das Körpergewicht, ungefähr 20% geringer als bei Männern. Die Plasmakonzentrationen sind bei Frauen höher, was zum Teil auf Unterschiede beim Körpergewicht zurückzuführen ist. Da sich allerdings die mittlere Halbwertszeit von Linezolid bei Männern und Frauen nicht wesentlich unterscheidet, ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen bei Frauen nicht wesentlich über den als gut verträglich geltenden liegen. Deswegen sind Anpassungen der Dosis nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei männlichen Ratten kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei annähernd erwarteten humantherapeutischen Expositionen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel. Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, waren die Effekte nicht reversibel. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von 1 Monat nicht 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 erwarteten humantherapeutischen Exposition.

Bei Mäusen waren diese Linezolid-Konzentrationen maternaltoxisch und wurden mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde eine geringfügige maternale Toxizität beobachtet, bei Expositionen, die niedriger waren als die erwarteten humantherapeutischen Expositionen.

Eine leichte fetale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichts der Feten und einer verringerten Verknöcherung der Brustbeine zeigte, wurde beobachtet. Außerdem zeigte 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 fetalen 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 Tierart ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

Linezolid und seine Metaboliten sind in die Muttermilch von säugenden Ratten übergegangen; die dabei erreichten 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 nicht reversible, 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 Men-

schen, 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

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.), Natriumcitrat, Citronensäure, Natriumhydroxid-Lösung 4% (zur pH-Einstellung), Salzsäure 4% (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Andere Substanzen sollen der Lösung nicht hinzugefügt werden. Falls Linezolid zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, sollte jedes einzeln gemäß der jeweiligen Vorschrift des Herstellers angewandt werden. Ebenso 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 (siehe Abschnitt 6.6).

Linezolid STADA® Infusionslösung zeigt physikalische Inkompatibilität mit den folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinethionat, Erythromycinlactobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln als den in Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 21 Monate

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis bis zur Anwendung in der Schutzfolie aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutelverschlussystem: Mehrschicht-Polyolefinfilm 300 ml bedruckter Beutel mit zwei Portröhren und zwei Beutelstoppfen (einem Injektions-Port und einem Twist-off-Port).

Die Schutzfolie wird als Sekundärverpackung verwendet und der Beutel in einer Faltschachtel verpackt.

Originalpackung mit 10 Beuteln mit je 300 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zum einmaligen Gebrauch. Die Schutzfolie erst zur sofortigen Anwendung entfernen. Dichtigkeit durch festes Zusammendrücken des Beutels prüfen. Falls Flüssigkeit austritt, Beutel nicht verwenden, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann. Die Lösung sollte vor Anwendung genau betrachtet werden, und nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden. Die Beutel sollten nicht in Reihe verbunden verwendet werden. Jede nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Angebrochene Beutel nicht erneut an den Zugang anschließen.

Linezolid STADA® 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

STADapharm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

92193.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

22.10.2015

10. Stand der Information

Oktober 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Linezolid in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Linezolid anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der

letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

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> *
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°
<i>Von Natur aus resistente Spezies</i>
<i>Alle Gram-negativen Mikroorganismen</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<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.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin