



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Panpharma 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter (ml) enthält 2 mg Linezolid. Jeder Infusionsbeutel mit jeweils 300 ml enthält 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder 300 ml Infusionsbeutel enthält 13,7 g Glucose und 114 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Isotone, klare, farblose bis gelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Infusionslösung liegt zwischen 4,6 und 5,0 und die Osmolalität der Lösung liegt zwischen 270 bis 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Nosokomiale Pneumonie
- Ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid 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 2 mg/ml Infusionslösung 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 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

Dosierung

Linezolid Panpharma kann zur Initialbehandlung eingesetzt 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 für die Infusionslösung lauten:

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Schwere Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Aufgrund der unbekannten 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).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Daten 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 angewendet werden.

Verabreichung: intravenöse Anwendung.

Die Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten infundiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Linezolid sollte 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, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen,

Infektionen	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	2-mal täglich 600 mg	10–14 aufeinander folgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie		
Komplizierte Infektionen der Haut- und Weichteile	2-mal täglich 600 mg	



- 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 oder 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 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 [21,5 %] vs. 58/363 [16,0 %]). Haupt Einflussfaktor 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 (SSRI), 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, 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 Anwendung



von Linezolid sorgfältig gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

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

Krampfanfälle

Es wurde berichtet, dass bei Patienten unter der Behandlung mit Linezolid 2 mg/ml Infusionslösung 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.

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 Aus-

wirkungen von Linezolid auf die reproduktiven Organe des Mannes sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Linezolid 2 mg/ml Infusionslösung nicht anwenden.

Jeder ml der Lösung enthält 45,7 mg (entspricht 13,7 g/300 ml) Glucose, entsprechend ca. 1 Broteinheit (BE) pro Infusionsbeutel. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Jeder ml der Lösung enthält (0,0165 mmol) 0,38 mg (entspricht 114 mg/300 ml) 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 ähnlichen 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 (SSRI), 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 tyraminreicher Nahrung

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. Sojaöl).

Arzneimittel, die durch das Cytochrom-P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P-450 (CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P-450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher sind mit Linezolid keine Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P-450-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 bis 27) und 32 % (90 %-KI: 27 bis 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 liegen nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Linezolid bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben 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 während der Behandlung 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 sollten gewarnt werden, dass unter einer Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Symptome einer Sehverschlechterung (wie in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen kein Auto zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten stehende 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 folgenden Häufigkeiten berichtet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Pilzinfektionen	Vaginitis	Antibiotika-assoziierte Colitis, einschließlich pseudomembranöse Colitis ¹		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie ^{1,3}	Leukopenie ¹ , Neutropenie, Thrombozytopenie ¹ , Eosinophilie	Panzytopenie ¹		Myelosuppression ¹ , sideroblastische Anämie ¹
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie			Lactatazidose ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Konvulsionen ¹ , Hypoästhesie, Parästhesie			Serotonin-Syndrom ² , periphere Neuropathie ¹
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen ¹	Gesichtsfeldstörungen ¹		Optische Neuropathie ¹ , optische Neuritis ¹ , Sehverlust ¹ , Änderungen der Sehschärfe und der Farbwahrnehmung ¹
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herzerkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)			
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Oberflächliche Zahnverfärbung		
Leber- und Gallenerkrankungen	Abnormale Leberfunktionswerte, Erhöhung von AST, ALT oder alkalischer Phosphatase	Erhöhung des Gesamtbilirubins			

Fortsetzung Tabelle 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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag	Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis			Bullöse Hauterscheinungen, ähnlich wie bei Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse, Angioödem, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung von BUN	Nierenversagen, Polyurie, Erhöhung des Kreatinins			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, verstärkter Durst			
Untersuchungen	Laborchemie Anstieg von LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder postprandialen Glucosespiegeln. Abnahme von Gesamtprotein, Albumin, Natrium oder Calcium. Anstieg oder Abnahme von Kalium oder Bicarbonat. Hämatologie Anstieg der Neutrophilen und Eosinophilen, Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozyten Anstieg oder Abnahme der Thrombozyten oder Leukozyten	Laborchemie Anstieg von Natrium oder Calcium Abnahme der postprandialen Glucosespiegel Anstieg oder Abnahme von Chloridsiegeln. Hämatologie Anstieg der Retikulozyten-Zahl Abnahme der Neutrophilen			

¹ Siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

² Siehe „Gegenanzeigen“ und „Wechselwirkungen“.

³ Siehe unten.

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

³ In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid bis zu 28 Tage lang verabreicht wurde, kam es bei 2,0% der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit lebensbedrohlichen Infektionen und zugrundeliegenden Begleiterkrankungen kam es bei 2,5% (33/1326) der Patienten, die Linezolid über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhielten, zu einer Anämie; dieser Prozentsatz betrug 12,3% (53/430) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden. Der Anteil der Fälle von arzneimittelbedingten, schwerwiegenden Anämien, die eine Bluttransfusion erforderten, betrug 9% (3/33) bei Patienten, die bis zu 28 Tage lang mit Linezolid behandelt wurden, und 15% (8/53) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien bei mehr als 500 Kindern und Jugend-

lichen (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Deutschland

Website: www.bfarm.de.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es wurden keine Fälle von 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 Hämodialyse vor. Die zwei Hauptmetaboliten von 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: Andere Antibiotika.

ATC-Code: J01XX08

Linezolid Panpharma 2 mg/ml Infusionslösung



PANPHARMA

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.

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

Minimale Hemmkonzentration-Breakpoints (MHK), empfohlen durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für staphylococci und enterococci sind Sensitive ≤ 4 mg/L und Resistent > 4 mg/L.

Für streptococci (including *S. pneumoniae*) sind die Breakpoints Sensitive ≤ 2 mg/L und Resistent > 4 mg/L.

Nicht-speziesbezogene MHK-Breakpoints sind Sensitive ≤ 2 mg/L und Resistent > 4 mg/L. Nicht-speziesbezogene Breakpoints wurden vorwiegend aufgrund von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung von bestimmten Spezies. Sie können nur für Organismen angewendet werden, denen kein spezifischer Breakpoint zugeordnet wurde und nicht für jene Spezies, bei denen eine Empfindlichkeitsprüfung 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

Empfindliche Erreger

Grampositive Aerobier:

Enterococcus faecalis
*Enterococcus faecium**
*Staphylococcus aureus**

Koagulase-negative Staphylokokken

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Gruppe C-Streptokokken

Gruppe G-Streptokokken

Grampositive Anaerobier:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus-Spezies

Resistente Erreger

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria-Spezies

Enterobacteriaceae

Pseudomonas-Spezies

* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate bei zugelassenen Indikationen nachgewiesen.

Obwohl Linezolid *in vitro* Aktivität gegenüber *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* zeigt, sind die vorliegenden Daten unzureichend, um eine klinische Wirksamkeit zu belegen.

Resistenz

Kreuzresistenz

Der Wirkungsmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen.

In-vitro Untersuchungen mit klinischen Isolaten (einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Vancomycin-resistenter Enterokokken und Penicillin- und Erythromycin-resistenter Streptokokken) weisen darauf hin, dass Linezolid im Allgemeinen auch bei solchen Organismen wirksam ist, die gegenüber einer oder mehreren anderen Antibiotikaklassen resistent sind.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid steht mit Punktmutationen an 23S rRNA im Zusammenhang.

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 koagulase-negativen 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 grampositive 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 2 mg/ml Infusionslösung 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 wurde 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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 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).

Eingeschränkte Leberfunktion

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 (Alter < 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. Lebenswoche 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

Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber ist die Pharmakokinetik von Linezolid nicht signifikant verändert.

Weibliche Patienten

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 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 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 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 in Form einer verminderten Gewichtszunahme beobachtet, bei Expositionen, die niedriger waren als die erwarteten humantherapeutischen Expositionen. Eine leichte fetale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichtes 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 humantherapeutischen Exposition 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 leichte bis mäßige

**Linezolid Panpharma 2 mg/ml
Infusionslösung**



PANPHARMA

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

- Glucose-Monohydrat
- Natriumcitrat
- Zitronensäure
- Salzsäure 36 % zur pH-Wert-Einstellung
- Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zu dieser Lösung dürfen keine Zumischungen erfolgen.

Wenn Linezolid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, sollte jedes Arzneimittel getrennt verabreicht werden, entsprechend den jeweiligen Anwendungshinweisen. Entsprechend sollte – falls der gleiche Zugang für mehrere Arzneimittel als sequenzielle Infusion verwendet wird – der Zugang vor und nach der Linezolid-Verabreichung mit einer kompatiblen Infusionslösung gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

Es ist bekannt, dass Linezolid 2 mg/ml Infusionslösung mit den folgenden Substanzen physikalisch inkompatibel ist: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinisethionat, Erythromycinlactobionat, Phenytoin-Natrium und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 24 Monate

Nach dem Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öff-

nens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bis zur Anwendung in der Originalverpackung (Umverpackung und Schachtel) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Für Aufbewahrungsbedingungen nach dem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gebrauchsfertiger latexfreier Infusionsbeutel zur Einmalanwendung aus mehrschichtiger Polyolefinfolie mit einem Twist off-Anschluss Spike-Port. Der Beutel ist in einem Überbeutel aus Laminatfolie eingeschweißt. Der Beutel enthält 300 ml Infusionslösung und ist in einem Karton verpackt.

Packungsgrößen: 1, 10 oder 25 Infusionsbeutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur Einmalentnahme. Entfernen Sie die Umhüllung nur zum sofortigen Gebrauch, dann drücken Sie den Beutel fest zusammen, um auf winzige undichte Stellen zu prüfen.

Nicht anwenden, wenn der Beutel undicht ist, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann. Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Verwenden Sie diese Beutel nicht in seriellen Verbindungen. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verworfenes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Teilweise aufgebrauchte Beutel dürfen nicht rekonnektiert werden.

Linezolid 2 mg/ml Infusionslösung ist mit den folgenden Lösungen kompatibel:

- 5 % Glucose (50 mg/ml) Infusionslösung,
- 0,9 % Natriumchlorid (9 mg/ml) Infusionslösung,
- Ringer-Laktat-Lösung (Ringer-Laktat nach Hartmann).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Panmedica
69-71 Avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Mitvertrieb

PANPHARMA GmbH
Bunsenstraße 4
22946 Trittau
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

91742.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03/06/2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt