

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Linezolid AmaroX 600 mg Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Linezolid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Linezolid AmaroX Filmtablette enthält 139,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Weiß bis gebrochen weiß ovale Filmtablette mit der Prägung „H“ auf einer Seite und „L8“ auf der anderen Seite.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Nosokomiale Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid AmaroX 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 AmaroX 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 AmaroX 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

Die Therapie kann mit Linezolid AmaroX Filmtabletten begonnen werden. Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn klinisch angezeigt. Eine Dosisanpassung ist in solchen Fällen nicht erforderlich, da Linezolid eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 100 % aufweist.

### 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 empfohlene Dosis beträgt:

| <b>Infektion</b>                       | <b>Dosierung</b>          | <b>Behandlungsdauer</b>             |
|----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Nosokomiale Pneumonie                  | 600 mg oral 2-mal täglich | 10 bis 14 aufeinander folgende Tage |
| Ambulant erworbene Pneumonie           |                           |                                     |
| Schwere Haut- und Weichteilinfektionen | 600 mg oral 2-mal täglich |                                     |

### ***Kinder und Jugendliche:***

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

### ***Ältere Menschen:***

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

***Patienten mit Niereninsuffizienz:*** Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Schwere Niereninsuffizienz (d. h.  $CL_{CR} < 30$  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 während einer 3-stündigen Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis 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).

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 oral 2-mal täglich angewendet werden.

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen 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 zwei 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
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT<sub>1</sub>-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 das Stillen vor Beginn der Therapie beendet und während der Therapie nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Myelosuppression*

Unter der Anwendung von Linezolid wurde bei einigen Patienten eine Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet. Bei den Fällen, in denen der Ausgang bekannt ist, stiegen die betreffenden hämatologischen Parameter nach Absetzen von Linezolid wieder auf die Höhe der Ausgangswerte an. Das Risiko dieser Nebenwirkung hängt möglicherweise von der Behandlungsdauer ab. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, haben möglicherweise ein höheres Risiko, Blutdyskrasien zu entwickeln, als jüngere Patienten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz – ob mit oder ohne Dialyse – kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie, Patienten unter Begleitmedikationen, die den Hämoglobinspiegel, die Zahl der Blutzellen, die Thrombozytenzahl oder -funktion mindern können, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit einer Linezolid-Therapie von mehr als 10 bis 14 Tagen sollte deshalb das Blutbild genau kontrolliert werden. Die Gabe von Linezolid an diese Patienten wird nur empfohlen, wenn die Hämoglobinwerte, das Blutbild und die Thrombozytenzahl genau kontrolliert werden können.

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

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

In Compassionate-Use-Studien wurde bei 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 katheterassoziiierter grampositiver Bakteriämie*

In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit intravasalen, katheterassoziierten 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 %)). Den größten Einfluss auf die Letalitätsrate hatte 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 bei den Patienten signifikant höher ( $p = 0,0162$ ), 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.

#### *Antibiotikaassoziierte Diarrhoe und Kolitis*

Antibiotikaassoziierte Diarrhoe und antibiotikaassoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhoe, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Ihre Ausprägung kann von einer leichten Diarrhoe bis hin zu einer Kolitis mit tödlichem Ausgang reichen. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit einer schweren Diarrhoe während oder nach der Anwendung von Linezolid zu berücksichtigen. Wenn eine antibiotikaassoziierte Diarrhoe oder eine antibiotikaassoziierte 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 Anzeichen oder 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) und Opioiden, wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. Die Koadministration von Linezolid und einem serotonergen Wirkstoff ist daher kontraindiziert, mit Ausnahme der Fälle, in denen die Anwendung von Linezolid und die gleichzeitige Gabe eines serotonergen Wirkstoffs lebensnotwendig sind (siehe Abschnitt 4.3). In diesen Fällen sollten derartige Patienten engmaschig im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome eines Serotonin-Syndroms (z. B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden. Beim Auftreten derartiger Symptome sollte der Arzt das Absetzen eines oder beider Wirkstoffe in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit dem 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 Amarox 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 Amarox 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 Krampfanfälle aufgetreten sind. In den meisten dieser Fällen 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 und/oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb wird in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

### *Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln*

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

### *Superinfektionen*

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

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum nicht empfindlicher Organismen führen. So entwickelten z. B. ca. 3 % der Patienten, die die empfohlenen Dosen 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*

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

#### *Klinische Studien*

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

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

#### **Wichtige Informationen zu den sonstigen Bestandteilen dieses Arzneimittels**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Linezolid AmaroX nicht einnehmen.

#### **Natrium**

Linezolid AmaroX 600 mg Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Monoaminoxidase-Hemmer*

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-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 wird 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 durch Linezolid alleine, 14 bis 18 mmHg durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8 bis 11 mmHg durch 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 (2 x 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 und 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) und Opioiden, wurde das Auftreten eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Daher wird, auch wenn diese Komedikation eigentlich kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), 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 erforderlich ist, übermäßige Mengen solcher Nahrungsmittel und Getränke zu vermeiden, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, nichtdestillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte wie z. B. Sojasoße).

#### *Arzneimittel, die über 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<sub>max</sub> und die 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

Die verfügbaren Daten aus der Anwendung von Linezolid bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für Menschen liegt möglicherweise ein Risiko vor.

Linezolid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist 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 das Stillen vor Beginn der Therapie beendet und 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 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 6.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Durchfall (8,9 %), Kopfschmerzen (4,2 %), Übelkeit (6,9 %) und Erbrechen (4,3 %).

Die am häufigsten berichteten arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Ca. 3 % der Patienten beendeten wegen einer arzneimittelassoziierten 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).

| <b>Organsystem</b> | <b>Häufig</b><br>( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ) | <b>Gelegentlich</b><br>( $\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$ ) | <b>Selten</b><br>( $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$ ) | <b>Sehr selten</b><br>( $< 1/10\,000$ ) | <b>Nicht bekannt</b><br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                |                                                          |                                                        |                                         |                                                                                            |

|                                                     |                                                                                 |                                                                                            |                          |  |                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | Candidiasis, orale<br>Candidiasis, vaginale<br>Candidiasis, Mykosen             | antibiotikaassoziierte<br>Kolitis einschließlich<br>pseudomembranöse Kolitis*<br>Vaginitis |                          |  |                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Thrombozytopenie*<br>Anämie*†                                                   | Panzytopenie*<br>Leukopenie*,<br>Neutropenie,<br>Eosinophilie                              | sideroblastische Anämie* |  | Myelosuppression*,                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                |                                                                                 |                                                                                            | Anaphylaxie              |  |                                                                                                                   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        |                                                                                 | Hyponatriämie                                                                              | Laktatazidose*           |  |                                                                                                                   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                  | Schlaflosigkeit                                                                 |                                                                                            |                          |  |                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               | Kopfschmerzen,<br>Geschmacksstörungen<br>(metallischer Geschmack),<br>Schwindel | Krampfanfälle*<br>periphere Neuropathie*<br>Hypästhesie,<br>Parästhesie                    |                          |  | Serotonin-Syndrom**,                                                                                              |
| <b>Augenerkrankungen</b>                            |                                                                                 | optische Neuropathie*<br>verschwommenes Sehen*                                             | Gesichtsfeldausfälle*    |  | optische Neuritis*,<br>Verlust der Sehfähigkeit*<br>,<br>Veränderungen der<br>Sehschärfe*<br>oder des Farbsehens* |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>     |                                                                                 | Tinnitus                                                                                   |                          |  |                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Herzens</b>                     |                                                                                 | Arrhythmie (Tachykardie)                                                                   |                          |  |                                                                                                                   |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                            | Hypertonie                                                                      | transiente ischämische Attacken,<br>Phlebitis,<br>Thrombophlebitis                         |                          |  |                                                                                                                   |

|                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                                                 |                                                                                           |  |          |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine Abdominalschmerzen, Obstipation, Dyspepsie | Pankreatitis, Gastritis, Völlegefühl, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung | superfizielle Zahnverfärbungen                                                            |  |          |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | veränderte Leberfunktionstests; erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase                           | erhöhtes Gesamtbilirubin                                                                                                        |                                                                                           |  |          |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | Pruritus, Hautausschlag                                                                                | Angioödem, Urtikaria, Dermatitis, bullöse Hauterkrankungen<br>Diaphoresis,                                                      | toxisch epidermale Nekrolyse#<br>Stevens-Johnson-Syndrom#<br>Hypersensitivitätsvaskulitis |  | Alopezie |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         | erhöhte Blutharnstoffwerte                                                                             | Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte, Polyurie                                                                                |                                                                                           |  |          |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                        | vulvovaginale Störungen                                                                                                         |                                                                                           |  |          |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Fieber, lokalisierte Schmerzen                                                                         | Schüttelfrost, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst                                                   |                                                                                           |  |          |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                      |  |  |  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <b>Untersuchungen</b> | <u>Chemie:</u><br>erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern); vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat<br><br><u>Hämatologie:</u><br>erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl; reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl; erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen | <u>Chemie:</u><br>erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid<br><br><u>Hämatologie:</u><br>erhöhte Retikulozytenzahl; reduzierte Neutrophilenzahl |  |  |  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

\* Siehe Abschnitt 4.4

\*\* Siehe Abschnitt 4.3 und 4.5

# Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

† Siehe unten

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, kam es bei 2,0 % der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und Begleiterkrankungen betrug der Anteil der Patienten, denen Linezolid über einen Zeitraum von  $\leq 28$  Tagen gegeben wurde und die eine Anämie entwickelten 2,5 % (33/1326) im Vergleich zu 12,3 % (53/430) bei einer Behandlungsdauer über 28 Tage.

Bei den Patienten, die über einen Zeitraum von  $\leq 28$  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 Jahren) 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](http://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 während einer 3-stündigen Hämodialyse entfernt; es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämo-perfusion vor. Auch die zwei Hauptmetaboliten des Linezolid werden teilweise auch durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen der Toxizität bei Ratten 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: J 01 XX 08

#### ***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 Keims überschreitet.

#### ***Breakpoints***

Die vom „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ für Staphylokokken und Enterokokken festgelegten MHK-Breakpoints betragen für empfindlich  $\leq 4$  mg/l und für resistent  $> 4$  mg/l. Für Streptokokken (einschließlich *S. pneumoniae*) liegen die Breakpoints für empfindlich bei  $\leq 2$  mg/l und für resistent bei  $> 4$  mg/l. Unabhängig von den Spezies liegen die allgemeinen MHK-Breakpoints für empfindlich bei  $\leq 2$  mg/l und für resistent bei  $> 4$  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 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Empfindliche Organismen</u></p> <p><b>Grampositive Aerobier:</b></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i><br/> <i>Enterococcus faecium</i>*<br/> <i>Staphylococcus aureus</i>*<br/> Koagulasenegative Staphylokokken<br/> <i>Streptococcus agalactiae</i>*<br/> <i>Streptococcus pneumoniae</i>*<br/> <i>Streptococcus pyogenes</i>*<br/> Streptokokken der Gruppe C<br/> Streptokokken der Gruppe G</p> <p><b>Grampositive Anaerobier:</b></p> <p><i>Clostridium perfringens</i><br/> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i><br/> <i>Peptostreptococcus</i>-Spezies</p> |
| <p><u>Resistente Organismen</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i><br/> <i>Moraxella catarrhalis</i><br/> <i>Neisseria</i>-Spezies<br/> <i>Enterobacteriaceae</i><br/> <i>Pseudomonas</i>-Spezies</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\* 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.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid ist mit Punktmutationen in der 23S-rRNA verbunden. 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 koagulasenegativen Staphylokokken berichtet. Dies trat überwiegend nach langen Therapiezyklen und bei Prothesenmaterialien, die nicht entfernt wurden, oder bei nicht drainierten Abszessen auf. Beim Auftreten von antibiotikaresistenten Erregern im Krankenhaus ist die Einhaltung einer strikter Maßnahmen 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 – 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 AmaroX 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 im Plasma (Mittelwert [Standardabweichung]) im Steady State nach 2-mal 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 2-mal 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 zweiten 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 wurde 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 : 1,0 bzw. 0,55 : 1,0. Das Verhältnis für die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und die Alveolarzellen der Lunge betrug bei  $C_{\max}$  unter Steady-State-Bedingungen 4,5 : 1,0 bzw. 0,15 : 1,0.

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

### Biotransformation

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinringes metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Derivate der Carboxylsäure mit offenen Ringstrukturen entstehen; ein Aminoethoxyacetylsäure-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 Aminoethoxyacetylsäure-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 wird mit steigenden Dosierungen von Linezolid eine geringgradige Nichtlinearität der Clearance beobachtet. 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

#### 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).

#### 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 jedoch 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 alle 8 Stunden täglich zu einer Exposition, die in etwa der nach 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen entspricht.

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

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt) 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 ventrikuloperitonealen 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 durchgängig erreicht noch konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid zur empirischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Infektionen des ZNS nicht empfohlen.

#### Ältere Menschen:

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

#### Frauen:

Frauen haben ein geringfügig 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 im 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 jedoch 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 durch Linezolid verursachten unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem 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 fötalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeins im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde eine geringfügige maternale Toxizität beobachtet, bei Expositionen, die niedriger waren als die humantherapeutischen Expositionen. Eine leichte fötale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichtes der Föten und einer verringerten Verknöcherung der Brustbeine zeigte, wurde beobachtet. Außerdem zeigten sich eine höhere Sterblichkeit und eine leichte Reifungsverzögerung der Jungtiere. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen kam es nur im maternal toxischen 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 Tierspezies ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

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

Linezolid verursachte bei Ratten und Hunden eine reversible Myelosuppression.

Bei Ratten, denen man Linezolid über 6 Monate oral verabreicht hatte, wurde unter 80 mg/kg KG/Tag eine leichte bis mäßige axonale Degeneration des Ischiasnervs beobachtet. Bei einer zwischenzeitlichen Nekropsie nach drei 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**

#### *Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Hyprolose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### *Filmüberzug:*

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

Carnaubawachs

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: 30 Tage für die HDPE-Flasche.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu/Alu-Blisterpackungen mit 1, 10, 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten und HDPE-Flaschen mit 20 bzw. 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amarox Pharma GmbH  
Hans-Stießberger-Str. 2a  
85540 Haar

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

93756.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

01-12-2016

**10. STAND DER INFORMATION**

04/2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig