

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Linezolid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 25,2 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Filmtablette enthält 0,043 - 0,065 mmol (1 - 1,5 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten,  $18,7 \pm 0,2$  mm in der Länge,  $9,8 \pm 0,2$  mm in der Breite und  $6,7 \pm 0,3$  mm in der Dicke.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie

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

Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch gramnegative Erreger. Wenn ein gramnegativer Erreger nachgewiesen oder vermutet wird, muss gleichzeitig eine spezifische Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Komplizierte Infektionen der Haut- und Weichteile (siehe Abschnitt 4.4)

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

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Patienten mit komplizierten Haut und Weichteilinfektion, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, sollte Linezolid nur angewendet werden, wenn keine alternativen

# Linezolid PUREN

## 600 mg Filmtabletten



Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Linezolid sollte nur im Klinikumfeld unter Berücksichtigung der Empfehlungen eines entsprechenden Spezialisten, 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 PUREN Infusionslösung, Filmtabletten oder Suspension zum Einnehmen begonnen werden. Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. 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 Behandlungsdauer ist abhängig vom Krankheitserreger, vom Ort und dem Schweregrad der Infektion und dem klinischen Ansprechen des Patienten.

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

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Anwendungsdauer über 28 Tage hinaus wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Infektionen, die mit einer Bakteriämie einhergehen, ist eine Erhöhung der empfohlenen Dosierung bzw. Behandlungsdauer nicht erforderlich.

Die Dosierungsempfehlungen für die Infusionslösung sowie die Filmtabletten/das Granulat und die Suspension zum Einnehmen sind identisch und wie folgt:

| Infektionen                                 | Dosierung                   | Behandlungsdauer                  |
|---------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Nosokomiale Pneumonie                       | 600 mg oral zweimal täglich | 10 - 14 aufeinander folgende Tage |
| Ambulant erworbene Pneumonie                |                             |                                   |
| Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen | 600 mg oral zweimal täglich |                                   |

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

### Schwerer Nierenfunktionsstörung (d. h. $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$ )

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Aufgrund der unbekannten klinischen Bedeutung der höheren Exposition (bis zum Zehnfachen) 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 ca. 30 % einer Linezolid-Dosis während einer Hämodialyse über 3 Stunden entfernt werden, sollten Patienten unter derartiger Behandlung Linezolid nach der Dialyse erhalten. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem bestimmten Teil durch Hämodialyse entfernt; die Konzentrationen dieser Metaboliten sind jedoch nach Dialyse noch deutlich höher als bei Patienten mit normaler oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

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

Bislang gibt es keine Erfahrung zur Anwendung von Linezolid bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (KAPD) oder andere Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse).

### Leberfunktionseinschränkung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Daten vor und es wird empfohlen, Linezolid nur bei Patienten einzusetzen, bei denen 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 zweimal täglich angewendet werden.

Verabreichung: Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

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

Linezolid 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 Störung, akuten Verwirrheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende sympathomimetische Wirkstoffe (einschließlich adrenerger

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



Bronchodilatoren, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z. B. Epinephrin, Norepinephrin), dopaminerge Mittel (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierversuche weisen darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können, dementsprechend sollte das Stillen vor Beginn und während einer Behandlung unterbrochen 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. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Blutbildes empfohlen bei Patienten: mit einer vorbestehenden Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie; die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, welche den Hämoglobinspiegel senken, das Blutbild herabsetzen oder die Thrombozytenzahl oder -funktion nachteilig beeinflussen; mit schwerer Niereninsuffizienz, deren Behandlung mehr als 10 - 14 Tage dauert. Die Gabe von Linezolid an diese Patienten wird nur empfohlen, wenn die Hämoglobinwerte, das Blutbildes und die Thrombozytenzahl genau kontrolliert werden können.

Bei Auftreten einer signifikante Myelosuppression unter der Therapie mit Linezolid, sollte die Therapie abgebrochen werden, falls nicht eine unbedingt Notwendigkeit besteht, sie fortzuführen. In diesem Fall 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 Blutbildes wöchentlich ein großes Blutbild (einschließlich Bestimmung der Hämoglobinwerte, Thrombozyten, der Gesamt- und Differential-Leukozytenzahl).

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid länger als die maximale empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, eine höhere Inzidenz 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.

#### Ungleiche Verteilung der Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit Katheter-bedingten grampositiven Blutinfektionen

In einer offenen Studie an schwerkranken 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 %)] beobachtet. Der wichtigste Faktor mit Auswirkung auf die Mortalitätsrate war der grampositive Infektionsstatus zu Behandlungsbeginn. Bei denjenigen Patienten mit ausschließlich grampositiven

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



Erregern war die Mortalitätsrate in beiden Gruppen ähnlich (Odds Ratio 0,96; 95 % Konfidenzintervall 0,58 - 1,59), sie war jedoch im Linezolid-Arm bei Patienten mit einem anderen oder gar keinem Erreger zu Behandlungsbeginn (Odds Ratio 2,48; 95 % Konfidenzintervall 1,38 - 4,46) signifikant höher ( $p = 0,0162$ ). Das Ungleichgewicht war während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation am größten. Im Linezolid-Arm kam es während der Studie bei einer größeren Anzahl von Patienten zu Infektionen mit gramnegativen Erregern und Todesfällen aufgrund von gramnegativ und polymikrobiell bedingten Infektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit komplizierten Haut und Weichteilinfektionen, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, nur angewendet werden, wenn keine alternativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (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 Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium difficile*-assoziiierter Diarrhö, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhö bis zu einer lebensbedrohlichen Kolitis reichen. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten zu berücksichtigen, bei denen während oder nach einer Behandlung mit Linezolid eine schwere Diarrhö auftritt. Wenn eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö oder eine Antibiotika-assoziierte Kolitis vermutet oder bestätigt wird, sollten die laufenden Antibiotikatherapien, einschließlich Linezolid, abgebrochen und umgehend entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. dieser Situation sind Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, kontraindiziert.

### Laktatazidose

Bei Anwendung von Linezolid wurde das Auftreten einer Laktatazidose beobachtet. Patienten, die während der Behandlung mit Linezolid Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose entwickeln, wie etwa wiederkehrende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, niedrige Bicarbonat-Spiegel oder Hyperventilation, müssen sofort ärztlich überwacht werden. Beim Auftreten einer Laktatazidose sollte der Nutzen einer fortgeführten Therapie mit Linezolid gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

### Mitochondriale Dysfunktion

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 Anwendung von Linezolid und serotonergen Substanzen, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Opioiden, wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die Koadministration von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen 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 in Hinblick auf Anzeichen und Symptome eines Serotonin-Syndroms wie kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und Koordinationsstörungen beobachtet werden. Beim Auftreten derartiger Anzeichen oder Symptome sollte der Arzt das Absetzen eines oder beider Arzneimittel Wirkstoffe in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit dem serotonergen Wirkstoff sind Entzugssymptome möglich.

### Hyponatriämie und SIADH

Hyponatriämie und/oder das Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonausschüttung (SIADH) wurden bei einigen mit Linezolid behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, den Serumnatriumspiegel bei Patienten mit dem Risiko einer Hyponatriämie, wie z. B. bei älteren

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



Patienten oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Natriumspiegel im Blut senken können (z. B. Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid), regelmäßig zu überwachen.

### 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. Wenn Patienten länger als die empfohlenen 28 Tage mit Linezolid PUREN behandelt werden, sollte ihre Sehfunktion in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Beim Auftreten einer peripheren oder optischen Neuropathie sollte die weitere Anwendung von Linezolid PUREN 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 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

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAOH); bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Interaktionsstudien mit anderen Arzneimitteln und zur Sicherheit von Linezolid vor, wenn es bei Patienten angewendet wurde, die aufgrund einer Grunderkrankung und/oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Daher wird die Anwendung von Linezolid unter diesen Umständen nicht empfohlen, es sei denn, eine engmaschige Beobachtung und Überwachung 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).

### Superinfektion

Die Auswirkungen einer Linezolid-Therapie auf die normale Flora 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.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### Besondere Populationen

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

Linezolid führte bei erwachsenen männlichen Ratten bei Expositionsspiegeln, die in etwa den beim Menschen zu erwartenden entsprechen, zu einer reversiblen Abnahme der Fertilität und induzierte eine abnorme Morphologie der Spermien; die möglichen Auswirkungen von Linezolid auf das männliche Reproduktionssystem des Menschen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

### Klinische Studien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Anwendungsdauer über 28 Tage hinaus wurde nicht untersucht.

In kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit diabetischen Fußläsionen, Dekubitus oder ischämischen Schäden, schweren Verbrennungen oder Gangrän eingeschlossen. Aus diesem Grund sind die Erfahrungen mit Linezolid in der Behandlung dieser Erkrankungen begrenzt.

### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Linezolid PUREN nicht einnehmen.

### Natrium

Linezolid PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

### Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAOH). Es liegen sehr begrenzte Daten aus Interaktionsstudien mit anderen Arzneimitteln und zur Sicherheit von Linezolid bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das Risiko einer MAO-Hemmung mit sich bringen, vor. Daher wird Linezolid für die Anwendung unter solchen Umständen nicht empfohlen, es sei denn, eine engmaschige Beobachtung und Überwachung des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Mögliche Wechselwirkungen, die eine Blutdruckerhöhung bewirken können

Bei normotensiven gesunden Probanden verstärkte Linezolid den Blutdruckanstieg, der durch Pseudoephedrin und Phenylpropanolaminhydrochlorid verursacht wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu durchschnittlichen Erhöhungen des systolischen Blutdrucks um 30 - 40 mmHg, im Vergleich zu 11 - 15 mmHg unter Linezolid allein, 14 - 18 mmHg unter Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin allein und 8 - 11 mmHg unter Placebo. Vergleichbare Studien wurden mit hypertensiven Personen nicht durchgeführt. Es wird empfohlen, Arzneimittel mit einer vasopressiven Wirkung, einschließlich dopaminerger Arzneistoffe, vorsichtig zu titrieren, um das erwünschte Ansprechen bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid zu erzielen.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die potenzielle Wechselwirkungen mit Dextrometorphan wurden an gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten Dextrometorphan (zwei 20 mg-Dosen im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei normalen Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrung, 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, nicht destillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte, wie z. B. Sojasauce).

### Arzneimittel, die über Cytochrom-P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso induziert Linezolid bei Ratten nicht die P450-Isoenzyme. Daher sind mit Linezolid keine CYP-450-induzierten Wechselwirkungen zu erwarten.

### Rifampicin

Die Auswirkung von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurde an 16 gesunden, erwachsenen, männlichen Probanden untersucht; diese wurden 2,5 Tage lang mit 600 mg Linezolid zweimal täglich allein oder zusammen mit Rifampicin 600 mg einmal täglich für 8 Tage behandelt. Rifampicin verringerte dabei die  $C_{max}$  und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21 % [90 %-KI: 15 - 27] bzw. 32 % [90 %-KI: 27 - 37]. Der Mechanismus und die klinische Signifikanz dieser Wechselwirkung sind unbekannt.

### Warfarin

Wenn im *Steady State* zur Linezolid-Therapie Warfarin hinzugefügt wird, kommt es bei gleichzeitiger Anwendung zu einer 10 %-Reduktion der durchschnittlichen maximalen INR, mit einer 5 %-Reduktion in der AUC-INR. Es liegen unzureichende Daten von Patienten vor, die Warfarin und Linezolid erhalten haben, um die eventuelle klinische Bedeutung dieser Befunde zu bewerten.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### 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 Risiko vor.

Linezolid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig, 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 und während der Behandlung unterbrochen 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 Sehstörungen (wie in den Abschnitten 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 mit ihren Häufigkeiten auf basierend auf Daten aus klinischen Studien, in denen mehr als 6 000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen bis zu 28 Tage erhielten.

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

Die am häufigsten berichteten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Etwa 3 % der Patienten beendeten die Behandlung wegen eines arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisses.

Weitere Nebenwirkungen aus Meldungen nach der Markteinführung ist in der Tabelle mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufgelistet, da die tatsächliche Häufigkeit aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden kann.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Linezolid mit folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Linezolid PUREN**  
**600 mg Filmtabletten**



| MedDRA System-organklasse                           | Häufig<br>(≥ 1/100, < 1/10)                                                         | Gelegentlich<br>(≥ 1/1 000, < 1/100)                                                              | Selten<br>(≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Sehr selten<br>(< 1/10 000) | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | Candidiasis, orale<br>Candidiasis, vaginale<br>Candidiasis, Pilzinfektionen         | Antibiotika-assoziierte<br>Kolitis, einschließlich<br>pseudo-membranöser<br>Kolitis*<br>Vaginitis |                                   |                             |                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Thrombozytopenie*,<br>Anämie*†                                                      | Panzytopenie*,<br>Leukopenie*,<br>Neutropenie,<br>Eosinophilie                                    | sideroblastische<br>Anämie*       |                             | Myelo-suppression*                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                |                                                                                     |                                                                                                   | Anaphylaxie                       |                             |                                                                                                                   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        |                                                                                     | Hyponatriämie                                                                                     | Laktat-azidose*                   |                             |                                                                                                                   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                  | Schlaflosigkeit                                                                     |                                                                                                   |                                   |                             |                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               | Kopfschmerzen,<br>Geschmacksveränderungen<br>(metallischer Geschmack),<br>Schwindel | Krampfanfälle*,<br>periphere Neuropathie*,<br>Hypästhesie,<br>Parästhesie                         |                                   |                             | Serotonin-Syndrom**                                                                                               |
| <b>Augenerkrankungen</b>                            |                                                                                     | Optische Neuropathie*,<br>Verschwommenes Sehen*                                                   | Gesichtsfeldstörungen*            |                             | optische Neuritis*,<br>Verlust der Sehfähigkeit*,<br>Veränderungen der Sehschärfe,<br>Veränderung des Farbsehens† |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>     |                                                                                     | Tinnitus                                                                                          |                                   |                             |                                                                                                                   |
| <b>Herzerkrankungen</b>                             |                                                                                     | Arrhythmie<br>(Tachykardie)                                                                       |                                   |                             |                                                                                                                   |

**Linezolid PUREN**  
**600 mg Filmtabletten**



|                                                                                       |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                           |  |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|
| <b>Gefäß-<br/>erkrankungen</b>                                                        | Hypertonie                                                                                                                      | Transiente<br>ischämische<br>Attacken,<br>Phlebitis,<br>Thrombo-<br>phlebitis                                                                                                           |                                                                                                                                           |  |          |
| <b>Erkrankungen<br/>des Gastro-<br/>intestinaltrakts</b>                              | Diarrhö,<br>Übelkeit,<br>Erbrechen,<br>lokalisierte oder<br>allgemeine<br>Abdominal-<br>schmerzen,<br>Obstipation,<br>Dyspepsie | Pankreatitis,<br>Gastritis,<br>abdominelles<br>Spannungs-<br>gefühl,<br>Mundtrocken-<br>heit, Glossitis,<br>weicher Stuhl,<br>Stomatitis,<br>Zungenverfär-<br>bung oder<br>-veränderung | Superfizielle<br>Zahnverfär-<br>bungen                                                                                                    |  |          |
| <b>Leber- und Gallen-<br/>erkrankungen</b>                                            | veränderte<br>Leberfunktions-<br>tests, erhöhte<br>ALT, AST oder<br>alkalische<br>Phosphatase                                   | erhöhtes<br>Gesamtbilirubin                                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |  |          |
| <b>Erkrankungen<br/>der Haut und des<br/>Unterhautgewebes</b>                         | Pruritus,<br>Hautausschlag                                                                                                      | Angioödem,<br>Urtikaria,<br>Dermatitis,<br>bullöse<br>Dermatitis,<br>Diaphoresse                                                                                                        | toxisch<br>epidermale<br>Nekrolyse <sup>#</sup><br>Stevens-<br>Johnson-<br>Syndrom <sup>#</sup><br>Hypersensi-<br>tivitäts-<br>vaskulitis |  | Alopezie |
| <b>Erkrankungen<br/>der Nieren und<br/>Harnwege</b>                                   | erhöhte<br>Blutharnstoff-<br>werten                                                                                             | Nieren-<br>versagen,<br>erhöhte<br>Kreatininwerte,<br>Polyurie                                                                                                                          |                                                                                                                                           |  |          |
| <b>Erkrankungen<br/>der Geschlechts-<br/>organe und der<br/>Brustdrüse</b>            |                                                                                                                                 | vulvovaginale<br>Störungen                                                                                                                                                              |                                                                                                                                           |  |          |
| <b>Allgemeine<br/>Erkrankungen<br/>und Beschwerden<br/>am Verabrei-<br/>chungsort</b> | Fieber,<br>lokalisierte<br>Schmerzen                                                                                            | Schüttelfrost,<br>Müdigkeit,<br>Schmerzen an<br>der Injektions-<br>stelle,<br>vermehrter<br>Durst                                                                                       |                                                                                                                                           |  |          |

# Linezolid PUREN

## 600 mg Filmtabletten



|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <b>Untersuchungen</b> | <u>Chemie:</u><br>erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glukose (nicht nüchtern). Vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Calcium. 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 Calcium. Reduzierter Glukosespiegel (nicht nüchtern). Erhöhtes oder reduziertes Chlorid.<br><br><u>Hämatologie:</u><br>Erhöhte Retikulozytenzahl. Reduzierte Neutrophilenzahl. |  |  |  |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

\* Siehe Abschnitt 4.4

\*\* Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

# Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

† Siehe unten

Die folgenden Nebenwirkungen von 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 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 % (33/1 326) im Vergleich zu 12,3 % (53/430) bei einer Behandlungsdauer  $> 28$  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).

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien basierend auf mehr als 500 pädiatrischen Patienten (Alter bis zu 17 Jahre) haben keine Hinweise darauf erbracht, dass sich bei Linezolid das Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischen Patienten 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

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Allerdings kann die folgende Information 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. Die zwei Hauptmetaboliten von Linezolid werden teilweise auch durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen für Toxizität bei Ratten waren nach Dosierungen von 3 000 mg/kg/Tag Linezolid 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

#### Allgemeine Eigenschaften

Linezolid ist ein synthetischer, antibakterieller Wirkstoff, der zu einer neuen Gruppe antimikrobieller Substanzen gehört, den Oxazolidinonen. Es besitzt *In-vitro*-Aktivität gegenüber aeroben grampositiven Bakterien und anaeroben Mikroorganismen. Linezolid wirkt über die selektive Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese mittels eines einzigartigen Wirkmechanismus. Es bindet spezifisch 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 beträgt für *Staphylococcus aureus* ca. 2 Stunden. Bei der Bestimmung in Tiermodellen beträgt der *in vivo* PAE 3,6 und 3,9 Stunden für *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. In den Tierstudien wurde als pharmakodynamische Schlüsselparmeter für die Wirksamkeit jene Zeit angesehen, in der die Linezolid-Plasmaspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den jeweiligen Keim überschritten.

# Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



## 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. Nicht-speziesbezogene Breakpoints wurden vorwiegend aufgrund von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung von bestimmten Spezies. Sie sollten nur für Organismen angewendet 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 geografisch 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 eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung des Arzneimittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheint.

## Resistenzlage in Europa (Resistenzlage in Deutschland siehe Anlage)

| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Empfindliche Organismen</u><br><b>Grampositive Aerobier:</b><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i> *<br><i>Staphylococcus aureus</i> *<br>Koagulase-negative 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<br><br><b>Grampositive Anaerobier:</b><br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Peptostreptococcus anaerobius</i><br><i>Peptostreptococcus</i> -Spezies |
| <u>Resistente Organismen</u><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria</i> -Spezies<br><i>Enterobacteriaceae</i><br><i>Pseudomonas</i> -Spezies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

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

Auch wenn Linezolid *in vitro* einige Aktivität gegenüber *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* aufweist, liegen zu wenig Daten vor, die die klinische Wirksamkeit belegen.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### Resistenz

#### Kreuzresistenz

Der 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 auch 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 für Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und koagulansenegative Staphylokokken berichtet. Dies trat überwiegend nach langen Therapiezyklen und bei Prothesematerialien, die nicht entfernt wurden, oder bei nicht drainierten Abszessen auf. Wenn antibiotikaresistente Organismen im Krankenhausbereich auftreten, ist die Einhaltung strikter Maßnahmen zur Infektionskontrolle unabdingbar.

### Informationen aus klinischen Studien

Studien an Kindern und Jugendlichen:

Eine offene Studie an Kindern von der Geburt bis zum Alter von 11 Jahren untersuchte die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) in der Behandlung von Infektionen, die vermutlich oder bekanntlich durch resistente grampositive Bakterien verursacht wurden (einschließlich nosokomialer Pneumonie, komplizierter Infektionen der Haut und Weichteile, katheterbedingter Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache, und anderer Infektionen) im Vergleich zu Vancomycin (10 - 15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden). Die klinischen Heilungsraten in der auswertbaren Population betrugen 89,3 % (134/150) für Linezolid und 84,5 % (60/71) für Vancomycin (95 %-KI: - 4,9 – 14,6).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

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

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Dosierung in einer Crossover-Studie) ist vollständig (etwa 100 %). Die Resorption wird durch Nahrungsmittel 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 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 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 zweiten Dosierungstag erreicht.

**Linezolid PUREN**  
**600 mg Filmtabletten**Verteilung

Das Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt im Durchschnitt ca. 40 - 50 Liter bei gesunden Erwachsenen und entspricht in etwa 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 Mehrfachdosierung untersucht. 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 die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und die Alveolarzellen der Lunge betrug 4,5:1,0 und 0,15:1,0, gemessen bei  $C_{\max}$  im *Steady State*.

Bei einer kleinen Probandenstudie mit ventrikulo-peritonealen Shunts und nicht entzündeten 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, was überwiegend zur Bildung von zwei inaktiven offenkettigen Carboxylsäure-Derivaten führt, dem Aminoethoxyacetyläure-Metaboliten (PNU-142300) und dem Hydroxyethylglycin-Metaboliten. Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586) ist der Hauptmetabolit beim Menschen; es wird angenommen, dass er durch einen nicht enzymatischen Vorgang gebildet wird. Der Aminoethoxyacetyläure-Metabolit (PNU-142300) kommt seltener vor. Andere, seltener vorkommende inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

Elimination

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

Die nicht renale *Clearance* entspricht ungefähr 65 % der totalen Linezolid-*Clearance*. In geringem Umfang wird mit steigenden Dosierungen von Linezolid eine Nicht-Linearität der *Clearance* beobachtet. Dies wird auf eine niedrigere renale und nicht renalen *Clearance* bei höheren Linezolid-Konzentrationen zurückgeführt. Der Unterschied in der *Clearance* ist jedoch gering und spiegelt sich nicht in der Eliminationshalbwertszeit wider.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-*Clearance* < 30 ml/min) zeigte sich nach einer Einzelgabe von 600 mg Linezolid ein 7- bis 8-facher Anstieg der zwei Hauptmetaboliten im Plasma. Jedoch trat für die Ausgangssubstanz kein Anstieg der AUC auf. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid teilweise durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten nach Einzeldosen 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-Plasmawerte von Linezolid blieb unbeeinflusst.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



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

Leberfunktionseinschränkung: Limitierte Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (z. B. Child-Pugh Klasse A oder B) unverändert bleibt. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (z. B. Child-Pugh Klasse C) wurde bisher nicht untersucht. Da Linezolid jedoch durch einen nicht enzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion zu einer signifikanten Veränderung der Metabolisierung führt (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 benötigt, um sichere und wirksame Dosierungsempfehlungen geben zu können. Studien zur Pharmakokinetik zeigten, dass die Linezolid-Clearance (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 Neugeborenen im Alter bis zu 1 Woche nimmt die systemische Linezolid-Clearance (auf Basis von kg Körpergewicht) in der ersten Lebenswoche rasch zu. Daher haben Neugeborene bei einer täglichen Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden die größte systemische Exposition am ersten Tag nach der Geburt. Es ist jedoch bei dieser Dosierung keine übermäßige Akkumulation in der ersten Lebenswoche zu erwarten, da die Clearance in dieser Zeit rasch zunimmt.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt) war die Pharmakokinetik von Linezolid ähnlich wie bei Erwachsenen nach einer Gabe 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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikulo-peritonealen Shunts, die 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 oder alle 8 Stunden erhielten, wurden sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachdosen von Linezolid variable Konzentrationen von Linezolid in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) beobachtet. Es konnten keine konsistenten therapeutischen Konzentrationen in der CSF erreicht oder aufrechterhalten werden. Daher kann die Anwendung von Linezolid für die empirische Behandlung von Kindern mit Infektionen des Zentralnervensystems nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten: die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nicht signifikant verändert.

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

**Linezolid PUREN**  
**600 mg Filmtabletten****5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Linezolid führte bei männlichen Ratten zu einer Abnahme der Fertilität und der Reproduktionsleistung bei annähernd humantherapeutischen Expositionen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Effekte 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 Tests eine abnorme Spermienmorphologie und eine epitheliale Zellhypertrophie und Hyperplasie in der Epididymis beobachtet. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hat keinen Einfluss auf die durch Linezolid verursachte unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden wurde nach einer Behandlungsdauer von 1 Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Testes und Nebenhoden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei 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 Wurfes, einer Verringerung des fötalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition für 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. Eine leichte fötale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichtes der Föten und einer verringerten Verknöcherung des Brustbeins zeigte, wurde beobachtet. Außerdem zeigten sich eine höhere Sterblichkeit und eine leichte Reifungsverzögerung der Jungtiere. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen kam es nur im maternaltoxischen Bereich (mit klinischen Zeichen, verringerter Gewichtszunahme und verminderter Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fötalen Körpergewichtes; dies trat bei einer niedrigen Konzentration auf, die auf Basis der AUC dem 0,06-Fachen der beim Menschen erwarteten Konzentration entsprach. Bei dieser Tierspezies ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

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

Linezolid führte bei Ratten und Hunden zu einer reversiblen Myelosuppression.

Bei Ratten, denen man Linezolid über 6 Monate oral verabreicht hatte, wurde unter 80 mg/kg/Tag eine leichte bis mäßige axonale Degeneration der Ischiasnerven beobachtet; auch bei einer nach 3 Monaten zwischenzeitlich durchgeführten Nekropsie wurde bei dieser Dosierung eine geringfügige Degeneration des Ischiasnervs bei einer männlichen Ratte beobachtet. Zum Nachweis einer Degeneration des Sehnervs wurde eine sensitive morphologische Evaluierung von perfusionsfixiertem Gewebe durchgeführt. Nach 6-monatiger Behandlung wurde eine geringfügige bis mäßige Degeneration des Sehnervs bei 2 von 3 männlichen Ratten nachgewiesen, ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel war jedoch wegen der akuten Art und der asymmetrischen Verteilung des Ergebnisses nicht eindeutig feststellbar. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei Ratten berichteten, spontanen einseitigen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und ist möglicherweise als Verschlechterung einer häufig auftretenden Hintergrundveränderung zu betrachten.

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 den anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Studien zur Kanzerogenität/Onkogenität wurden im Hinblick auf die kurze Dosierungszeit und das Fehlen einer Genotoxizität nicht durchgeführt.

## Linezolid PUREN 600 mg Filmtabletten



### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern:*

Poloxamer 407

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

Povidon K30

Hochdisperses Siliciumdioxid

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

*Filmüberzug:*

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HDPE-Flaschen:

Nach dem ersten Öffnen: Gebrauch innerhalb von 100 Tagen.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln mit 10, 20, 30, 50 oder 60 Filmtabletten und als Klinikpackungen mit 10 Filmtabletten.

PVC/PE/PVDC-Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 10, 20, 30, 50 oder 60 Filmtabletten und als Klinikpackung mit 10 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit Schraubverschluss aus Polypropylen und einem 2 g Silicagel-Trockenmittel mit 10, 14, 20, 24, 30, 50 oder 60 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit Schraubverschluss aus Polypropylen und einem 2 g Silicagel-Trockenmittel mit 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**Linezolid PUREN**  
**600 mg Filmtabletten**

---



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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

PUREN Pharma GmbH & Co. KG  
Willy-Brandt-Allee 2  
81829 München  
Telefon: 089/558909 - 0  
Telefax: 089/558909 - 240

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

89986.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 2015  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 04.07.2019

**10. STAND DER INFORMATION**

02.2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

# Linezolid PUREN

## 600 mg Filmtabletten



### Anlage: Resistenzsituation in Deutschland

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

|                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>                                                                     |
| <b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>                                                            |
| <i>Corynebacterium jeikeium</i> <sup>°</sup>                                                                  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                                                                  |
| <i>Enterococcus faecium</i> *                                                                                 |
| <i>Nocardia asteroides</i> <sup>°</sup>                                                                       |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)*                                          |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                                                             |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                                                                            |
| <i>Staphylococcus hominis</i>                                                                                 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> *                                                                             |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> <sup>°</sup><br>(Streptokokken der Gruppen C & G) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> *                                                                             |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> *                                                                               |
| <b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>                                                                        |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>°</sup>                                                                   |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>                                                                       |
| Alle Gram-negativen Mikroorganismen                                                                           |
| <b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>                                                                          |
| <i>Chlamydia</i> spp.                                                                                         |
| <i>Mycoplasma</i> spp.                                                                                        |

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

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