

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Zentiva 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, ovale, bikonvexe Tabletten, $18,7 \pm 0,2$ mm lang, $9,8 \pm 0,2$ mm breit und $6,7 \pm 0,3$ mm dick, mit dem Aufdruck „600“ auf einer Seite in blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie.

Ambulant erworbene Pneumonie.

Linezolid Zentiva ist angezeigt zur Behandlung einer ambulant erworbenen und einer nosokomialen Pneumonie, wenn bekannt ist oder der Verdacht besteht, dass diese durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht werden. Um zu entscheiden, ob Linezolid Zentiva eine geeignete Behandlung darstellt, sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz einer Resistenz bei grampositiven Bakterien gegenüber Antibiotika berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für entsprechende Organismen).

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

Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Linezolid Zentiva ist **nur** dann zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test nachgewiesen hat, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht wird.

Linezolid ist nicht wirksam gegen durch gramnegative Erreger verursachte Infektionen. Bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern nachgewiesen ist oder vermutet wird, darf Linezolid nur dann angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.4). Unter diesen Umständen **muss** gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Linezolid darf nur im stationären Bereich und nach Beratung durch einen einschlägigen Spezialisten wie einen Mikrobiologen oder einen Spezialisten für Infektionskrankheiten eingeleitet werden.

Die offiziellen Richtlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Linezolid Zentiva Infusionslösung, Filmtabletten oder orale Suspension können als Initialtherapie eingesetzt werden. Patienten, die initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelt werden, können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. Unter solchen Umständen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Linezolid eine orale Bioverfügbarkeit von annähernd 100 % hat.

Empfohlene Dosierung und Behandlungsdauer bei Erwachsenen

Die Behandlungsdauer ist abhängig vom Erreger, von der Lokalisierung und dem Schweregrad der Infektion, sowie vom klinischen Ansprechen des Patienten.

Die folgenden Empfehlungen für die Behandlungsdauer entsprechen jener, die in klinischen Studien angewendet wurden. Kürzere Behandlungsregime können für einige Arten von Infektionen geeignet sein, wurden jedoch nicht in klinischen Studien bewertet.

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

Bei mit gleichzeitiger Bakteriämie in Zusammenhang stehenden Infektionen ist keine Erhöhung der empfohlenen Dosierung oder Verlängerung der Behandlungsdauer erforderlich.

Die Dosisempfehlung für die Infusionslösung und die Tabletten/das Granulat für die orale Suspension ist ident wie folgt:

Infektionen	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	600 mg zweimal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	600 mg zweimal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	600 mg zweimal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine ausreichenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre alt), um Dosierungsempfehlungen zu erstellen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Bis weitere Daten verfügbar sind, wird daher die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d.h. eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der unbekannt klinischen Signifikanz einer (bis zu 10-fachen) höheren Exposition gegenüber den beiden Hauptmetaboliten von Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, sollte Linezolid bei diesen Patienten mit besonderer

Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Da ca. 30 % einer Linezolid-Dosis während einer Hämodialyse über 3 Stunden entfernt werden, sollte Linezolid bei Patienten, die eine solche Behandlung erhalten, nach der Dialyse gegeben werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden in gewissem Ausmaß durch eine Hämodialyse entfernt, die Konzentrationen dieser Metaboliten sind aber nach einer Dialyse noch immer wesentlich höher als diejenigen, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz beobachtet werden.

Daher ist Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die sich einer Dialyse unterziehen, mit besonderer Vorsicht anzuwenden, und nur dann, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Linezolid an Patienten vor, die bei Nierenversagen eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (KAPD) oder alternative Behandlungen (außer Hämodialyse) erhalten.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sind die klinischen Daten begrenzt und es wird empfohlen, dass Linezolid bei solchen Patienten nur dann angewendet wird, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Linezolid sollte zweimal täglich intravenös oder oral verabreicht werden.

Art der Anwendung: Orale Anwendung.

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

Wenn keine Einrichtungen zur engmaschigen Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks verfügbar sind, darf Linezolid nicht an Patienten mit folgenden zugrundeliegenden klinischen Zuständen oder bei folgender Begleitmedikation verabreicht werden:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depressionen, schizoaffektiver Störung, akuten Verwirrheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5-HT₁-Rezeptor-Antagonisten (Triptane), direkt und indirekt wirkende sympathomimetische Wirkstoffe (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrine und Phenylpropanolamine), blutdrucksteigernde Wirkstoffe (z.B. Epinephrin, Norepinephrin), dopaminerge Wirkstoffe (z.B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierexperimentelle Versuche lassen vermuten, dass Linezolid und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen können und aus diesem Grund muss das Stillen vor und während einer Verabreichung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Eine Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) wurde bei mit Linezolid behandelten Patienten berichtet. In Fällen, in denen das Behandlungsergebnis bekannt ist, stiegen bei Beendigung der Behandlung mit Linezolid die Werte der hämatologischen Parameter auf die Werte vor der Behandlung an. Das Risiko dieser Effekte scheint mit der Behandlungsdauer in Zusammenhang zu stehen. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, können ein höheres Risiko aufweisen, eine Blutdyskrasie zu entwickeln, als jüngere Patienten. Eine Thrombozytopenie kann bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion häufiger auftreten, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten unter Dialyse sind oder nicht. Daher wird eine genaue Überwachung des Blutbildes empfohlen bei Patienten,

- die eine bestehende Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie aufweisen;
- die eine gleichzeitige Behandlung erhalten, die die Hämoglobinwerte senken, die Werte des Blutbildes senken, oder die Anzahl oder Funktion der Blutplättchen in unerwünschter Weise beeinflussen kann;
- mit schwerer Niereninsuffizienz;
- deren Therapie mehr als 10–14 Tage dauert.

Linezolid darf an solche Patienten nur dann verabreicht werden, wenn eine genaue Überwachung von Hämoglobinwerten, Blutbild und Blutplättchenzahl möglich ist.

Wenn während der Therapie mit Linezolid eine signifikante Myelosuppression auftritt, muss die Behandlung beendet werden, wenn es nicht als absolut notwendig erachtet wird, die Therapie fortzusetzen; in diesem Fall sollte eine intensive Überwachung des Blutbildes und geeignete Behandlungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Zusätzlich wird empfohlen, bei Patienten, die Linezolid erhalten, das gesamte Blutbild (einschließlich der Hämoglobinwerte, der Blutplättchenzahl, und der Gesamt- und Differential-Leukozytenzahl) wöchentlich zu überwachen, und zwar unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbildes.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid über mehr als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen erhielten, eine höhere Inzidenz einer schwerwiegenden Anämie berichtet. Bei diesen Patienten war häufiger eine Bluttransfusion notwendig. Fälle einer Anämie, die eine Bluttransfusion erfordern, wurden auch nach der Markteinführung berichtet, wobei mehr Fälle bei Patienten auftraten, die eine Therapie mit Linezolid über mehr als 28 Tage erhielten.

Fälle von sideroblastischer Anämie wurden nach Markteinführung berichtet. Wenn die Zeit des Auftretens bekannt war, hatten die meisten Patienten die Linezolidtherapie über mehr als 28 Tage erhalten. Die meisten Patienten erholten sich wieder gänzlich oder teilweise nach Beendigung der Linezolidgabe mit oder ohne Behandlung ihrer Anämie.

Ungleichgewicht der Mortalität in einer klinischen Studie an Patienten mit durch Katheter bedingten grampositive Infektionen des Blutkreislaufs

In einer offenen Studie mit schwer kranken Patienten mit durch intravaskuläre Katheter bedingten Infektionen wurde bei mit Linezolid behandelten Patienten, im Vergleich zu mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin behandelten Patienten, eine erhöhte Mortalität beobachtet [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Der Hauptfaktor, der die Mortalitätsrate beeinflusste, war der grampositive Infektionsstatus zu Behandlungsbeginn. Die Mortalitätsraten waren bei Patienten mit ausschließlich durch grampositive Organismen verursachten Infektionen ähnlich (Odds-Ratio 0,96; 95 % Konfidenzintervall: 0,58–1,59), sie waren in der Gruppe mit Linezolid bei Patienten mit irgendeinem Erreger oder keinem Erreger zu Behandlungsbeginn (Odds-Ratio 2,48; 95 %

Konfidenzintervall: 1,38–4,46) signifikant höher ($p = 0,0162$). Das größte Ungleichgewicht trat während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Studienbehandlung auf. Mehr Patienten in der Gruppe mit Linezolid erwarben gramnegative Pathogene während der Studie und starben an einer durch gramnegative Erreger hervorgerufenen Infektion und an polymikrobiellen Infektionen. Daher darf Linezolid gegen komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen bei Patienten mit bekannter oder möglicher Co-Infektion mit gramnegativen Organismen nur dann angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.1). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Organismen eingeleitet werden.

Antibiotikabedingte Diarrhö und Colitis

Antibiotikabedingte Diarrhö und Colitis, einschließlich pseudomembranöser Colitis und durch *Clostridium difficile* verursachter Diarrhö, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid, berichtet, und deren Schweregrad kann von leichter Diarrhö bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Daher ist es wichtig, bei Patienten, die während und nach der Anwendung von Linezolid eine ernste Diarrhö entwickeln, diese Diagnose zu berücksichtigen. Wenn eine antibiotikabedingte Diarrhö oder eine Colitis vermutet oder bestätigt wird, muss eine laufende Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Linezolid, abgebrochen werden und es müssen sofort geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in dieser Situation kontraindiziert.

Lactatazidose

In Zusammenhang mit der Anwendung von Linezolid wurde eine Lactatazidose berichtet. Patienten, die während sie Linezolid erhalten, Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose entwickeln, darunter periodisch wiederkehrende Nausea oder Erbrechen, Bauchschmerzen, niedriger Bicarbonat Spiegel, oder Hyperventilation, müssen eine sofortige medizinische Behandlung erhalten. Wenn eine Lactatazidose auftritt, sind die Vorteile einer andauernden Anwendung von Linezolid gegen die möglichen Risiken abzuwägen.

Mitochondrien-Dysfunktion

Linezolid hemmt die Proteinsynthese in den Mitochondrien. Nebenwirkungen, wie Lactatazidose, Anämie und Neuropathie (optische und periphere) können als Ergebnis dieser Hemmung auftreten. Solche Nebenwirkungen sind häufiger, wenn das Arzneimittel länger als 28 Tage angewendet wird.

Serotonin-Syndrom

Spontane Berichte eines Serotonin-Syndroms in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Linezolid und serotonergen Substanzen, einschließlich Antidepressiva wie selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), wurden berichtet. Eine gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und serotonergen Substanzen ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), außer eine gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und serotonergen Substanzen ist lebensnotwendig. In diesen Fällen müssen die Patienten genau hinsichtlich der Anzeichen und der Symptome eines Serotonin-Syndroms, wie kognitiver Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und Inkoordination, beobachtet werden. Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, muss der Arzt das Absetzen einer oder beider Substanzen in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit einem serotonergen Wirkstoff sind dabei Entzugssymptome möglich.

Periphere und optische Neuropathie

Eine periphere Neuropathie und eine optische Neuropathie und optische Neuritis, manchmal bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei mit Linezolid behandelten Patienten berichtet; diese Berichte kamen primär bei Patienten vor, die länger als die maximale empfohlene Dauer von 28 Tage behandelt wurden.

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, Symptome einer Beeinträchtigung des Sehvermögens, wie Änderungen der Sehschärfe, Änderungen des Farbsehens, unscharfes Sehen, oder eine Gesichtsfeldstörung zu berichten. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, mit

Überweisung zu einem Augenarzt, wenn nötig. Wenn Patienten Linezolid länger als die empfohlenen 28 Tage einnehmen, muss ihre Sehfunktion regelmäßig überwacht werden.

Wenn eine periphere oder optische Neuropathie auftritt, muss die weitere Anwendung von Linezolid gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Es könnte ein erhöhtes Risiko einer Neuropathie bestehen, wenn Linezolid bei Patienten angewendet wird, die gegenwärtig oder vor kurzem antimykobakterielle Arzneimittel für die Behandlung einer Tuberkulose einnehmen bzw. eingenommen haben.

Krampfanfälle

Es wurde berichtet, dass Krampfanfälle bei mit Linezolid behandelten Patienten auftreten können. In den meisten dieser Fälle wurden eine Krankengeschichte von Krampfanfällen oder Risikofaktoren für Krampfanfälle berichtet. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, ihren Arzt über Krampfanfälle in der Vorgeschichte zu informieren.

Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO); bei Dosierungen, die für die Antibiotika-Therapie angewendet werden, übt es jedoch keine antidepressive Wirkung aus. Es gibt sehr begrenzte Daten aus Wechselwirkungsstudien und zur Sicherheit von Linezolid bei Verabreichung an Patienten mit einer Grunderkrankung und/oder unter Begleitmedikation, die die Patienten einem Risiko durch eine MAO-Hemmung aussetzen könnten. Daher wird Linezolid zur Anwendung unter diesen Bedingungen nicht empfohlen, wenn keine genaue Beobachtung und Überwachung des Patienten möglich ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung mit tyraminreicher Nahrung

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

Superinfektion

Die Wirkungen einer Therapie mit Linezolid auf die normale Flora wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem Überwuchern von nicht-empfindlichen Organismen führen. Zum Beispiel trat während klinischer Studien bei annähernd 3 % der Patienten, die die empfohlenen Dosen von Linezolid erhielten, eine arzneimittelbedingte Candidiasis auf. Sollte während der Therapie eine Superinfektion auftreten, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Spezielle Patientengruppen

Linezolid darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur dann, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Es wird empfohlen, dass Linezolid an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur dann gegeben wird, wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hemmung der Fertilität

Bei Expositionswerten, die annähernd gleich den beim Menschen zu erwartenden Expositionswerten sind, vermindert Linezolid reversibel die Fertilität und induziert eine Veränderung der Spermienmorphologie bei erwachsenen männlichen Ratten; mögliche Effekte von Linezolid auf das menschliche männliche Reproduktionssystem sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Klinische Studien

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

Kontrollierte klinische Studien schlossen keine Patienten mit diabetischen Fußläsionen, Dekubitus oder ischämischen Läsionen, schweren Verbrennungen oder Gangrän ein. Daher sind die Erfahrungen in der Anwendung mit Linezolid bei der Behandlung dieser Erkrankungen begrenzt.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO). Es gibt sehr begrenzte Daten aus Wechselwirkungsstudien und über die Unbedenklichkeit von Linezolid bei Verabreichung an Patienten mit Begleitmedikationen, die die Patienten einem Risiko für eine MAO-Hemmung aussetzen könnten. Daher wird in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, wenn nicht eine genaue Beobachtung und Überwachung des Patienten möglich sind (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Mögliche Wechselwirkungen, die eine Erhöhung des Blutdrucks bewirken

Bei normotensiven gesunden Probanden verstärkte Linezolid den durch Pseudoephedrin und Phenylpropanolaminhydrochlorid verursachten Blutdruckanstieg. Eine gleichzeitige Verabreichung von Linezolid mit entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu mittleren Anstiegen des systolischen Blutdrucks der Größenordnung 30–40 mm Hg, verglichen mit Anstiegen von 11–15 mm Hg mit Linezolid alleine, 14–18 mm Hg mit entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8–11 mm Hg mit Placebo. Mit hypertensiven Probanden wurden keine ähnlichen Studien durchgeführt. Es wird empfohlen, Dosen von Arzneimitteln mit einer vasopressiven Wirkung, einschließlich dopaminerger Substanzen, vorsichtig zu titrieren, um das erwünschte Ansprechen auf die Behandlung bei gleichzeitiger Verabreichung von Linezolid zu erzielen.

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die potentielle Arzneimittel-Wechselwirkung mit Dextromethorphan wurde bei gesunden Freiwilligen untersucht. Den Probanden wurde Dextromethorphan verabreicht (zwei Dosen zu 20 mg, im Abstand von 4 Stunden gegeben), mit oder ohne Linezolid. Bei normalen Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrtheit, Delirium, Ruhelosigkeit, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) beobachtet.

Erfahrungen nach der Markteinführung: es gab einen Bericht eines Patienten, bei dem ein dem Serotonin-Syndrom ähnliche Effekte während der Einnahme von Linezolid und Dextromethorphan aufgetreten sind, die bei Absetzen beider Arzneimittel verschwanden.

Während der klinischen Anwendung von Linezolid mit serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs), wurde das Auftreten eines Serotonin-Syndroms berichtet. Während eine gleichzeitige Verabreichung kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), wird daher die Betreuung der Patienten, für die eine Behandlung mit Linezolid und serotonergen Substanzen lebensnotwendig ist, in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Anwendung mit Tyramin-reicher Nahrung

Bei Probanden, die sowohl Linezolid als auch weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wurde keine signifikante Reaktion des Blutdrucks beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass es nur nötig ist, die Aufnahme von übermäßigen Mengen an Nahrung und Getränken mit einem hohen Tyramin-Gehalt (z.B. reifem Käse, Hefeextrakten, nicht destillierten alkoholischen Getränken und fermentierten Sojabohnenprodukten wie Sojasauce) zu vermeiden.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird durch das P450 (CYP)-Enzymsystem nicht messbar metabolisiert und es hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Ähnlicherweise induziert Linezolid bei Ratten nicht die P450-Isoenzyme. Daher werden mit Linezolid keine CYP450-induzierten Wechselwirkungen erwartet.

Rifampicin

Der Effekt von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurde bei sechzehn gesunden erwachsenen männlichen Probanden untersucht, denen 600 mg Linezolid zweimal täglich für 2,5 Tage mit und ohne 600 mg Rifampicin einmal täglich für 8 Tage verabreicht wurde. Rifampicin senkte die C_{max} und verkleinerte die AUC von Linezolid im Mittel um 21 % [90 % CI: 15, 27] bzw. im Mittel um 32 % [90 % CI: 27, 37]. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung und seine klinische Signifikanz sind unbekannt.

Warfarin

Die Zugabe von Warfarin zur Linezolid-Therapie im Steady-state ergab bei gleichzeitiger Verabreichung eine 10 %-ige Reduktion der mittleren maximalen International Normalised Ratio (INR) mit einer 5 %-igen Reduktion in der AUC-INR. Von Patienten, die Warfarin und Linezolid erhielten, gibt es keine ausreichenden Daten, um die eventuelle klinische Signifikanz dieser Ergebnisse zu bestimmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es fehlen ausreichende Daten zur Anwendung von Linezolid bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für Menschen besteht ein mögliches Risiko.

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

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen und demnach muss das Stillen vor und während der Verabreichung unterbrochen werden.

Fertilität

Daten aus tierexperimentellen Studien zeigen, dass Linezolid die Fertilität vermindert (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten müssen bezüglich der Möglichkeit von Schwindel oder von Symptomen einer Sehstörung (wie in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben) während des Erhalts von Linezolid gewarnt werden und darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Beschwerden auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien auftraten, in denen mehr als 2000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid Dosierungen bis zu 28 Tage erhielten, wobei die Häufigkeit auf den Daten jeglicher Kausalität beruht.

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

Die am häufigsten berichteten Arzneimittel-bezogenen Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Nausea und Erbrechen. Etwa 3 % der Patienten brachen die Behandlung ab, weil bei Ihnen eine Arzneimittel-bezogene Nebenwirkung auftrat.

Zusätzliche, aus Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete, Nebenwirkungen sind in der Tabelle mit der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ enthalten, da die tatsächliche Häufigkeit aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet und während der Behandlung mit Linezolid mit folgenden Häufigkeiten berichtet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen	Vaginitis	Antibiotika- assoziierte Colitis, einschließlich pseudomembranö- ser Colitis*		
Erkrankungen des Blutes und	Anämie*†	Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozytopenie* , Eosinophilie	Panzytopenie*		Myelo- suppression*, sideroblastische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hyponatriämie			Laktatazidose*
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacks- störungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Konvulsionen , Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin- Syndrom**, periphere Neuropathie*

Augen- erkrankungen		verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeld- störungen*		optische Neuropathie*, optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe* oder des Farbsehens*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Erkrankungen des Herzens		Arrhythmie (Tachykardie)			
Gefäß- erkrankungen	Hypertonie	Transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine Abdominal- schmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	superfizielle Zahnverfärbungen		
Leber- und Gallen- erkrankungen	veränderte Leberfunktionstests erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	erhöhtes Gesamtbilirubin			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Pruritus, Hautausschlag	Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis			bullöse Hauterkrankungen wie beispielsweise Stevens- Johnson- Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse, Angioödem, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	erhöhte Blutharnstoffwerte	Nierenversagen, Polyurie, erhöhte Kreatininwerte			

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginale Störungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Müdigkeit, vermehrter Durst			
Untersuchungen	Chemie: erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern); vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat Hämatologie: erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl; reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl; erhöhte oder reduzierte Thrombozyten oder Leukozytenzahlen	Chemie: erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid Hämatologie: erhöhte Retikulozytenzahl; reduzierte Neutrophilenzahl			

* Siehe Abschnitt 4.4

** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

† Siehe weiter unten

Die folgenden Nebenwirkungen unter Linezolid wurden in seltenen Fällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Bauchschmerzen, transiente ischämische Attacken und Hypertonie.

† In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid für bis zu 28 Tage verabreicht wurde, berichteten weniger als 2,0 % der Patienten eine Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm von Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und zugrundeliegenden Begleiterkrankungen, betrug der Prozentsatz der Patienten, die bei Erhalt von Linezolid für ≤ 28 Tage eine Anämie entwickelten, 2,5 % (33/1326) verglichen mit 12,3 % (53/430) bei einer Behandlung über 28 Tage.

Der Anteil an Fällen, bei denen über eine Arzneimittel-bezogene ernste Anämie berichtet wurde und die eine Bluttransfusion benötigten, betrug 9 % (3/33) bei Patienten, die für ≤ 28 Tage behandelt wurden und 15 % (8/53) bei denen, die länger als 28 Tage behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Daten zur Unbedenklichkeit aus klinischen Studien basierend auf mehr als 500 pädiatrischen Patienten (von der Geburt bis zu einem Alter von 17 Jahren) geben keinen Hinweis darauf, dass sich das Sicherheitsprofil von Linezolid bei pädiatrischen Patienten von dem bei erwachsenen Patienten unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet. Die folgenden Informationen können sich jedoch als nützlich erweisen:

Unterstützende Maßnahmen werden zusammen mit der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration angeraten. Annähernd 30 % der Dosis von Linezolid werden während 3 Stunden Hämodialyse entfernt, aber es sind keine Daten für die Entfernung von Linezolid durch eine Peritonealdialyse oder eine Hämoperfusion verfügbar. Die beiden Hauptmetaboliten von Linezolid werden in einem gewissen Ausmaß auch durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen einer Toxizität bei Ratten nach Dosierungen von 3000 mg/kg/Tag Linezolid waren verminderte Aktivität und Ataxie, während bei Hunden, die mit 2000 mg/kg/Tag behandelt wurden, Erbrechen und Tremor auftraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika

ATC-Code: J01XX08

Allgemeine Eigenschaften

Wirkmechanismus

Linezolid ist ein synthetisches Antibiotikum, das zu einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidinonen gehört. Es hat eine *in-vitro* Aktivität gegen aerobe grampositive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen. Die Selektivität von Linezolid hemmt die Bakterienproteinsynthese über einen einzigartigen Wirkmechanismus. Es bindet spezifisch an eine Bindungsstelle des

Bakterienribosoms (23S der 50S-Untereinheit) und verhindert die Bildung eines funktionellen 70S-Initiierungs-Komplexes, der eine essentielle Komponente des Translationsprozesses ist.

Der *in-vitro* postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid betrug für *Staphylococcus aureus* annähernd 2 Stunden. Bei Messung in Tiermodellen zeigte sich *in-vivo* ein PAE von 3,6 und 3,9 Stunden für *Staphylococcus aureus* bzw. *Streptococcus pneumoniae*. In tierexperimentellen Untersuchungen war der pharmakodynamische Schlüsselparameter für die Wirksamkeit die Zeit, in der die Plasmaspiegel von Linezolid die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den infizierenden Organismus überschritten.

Breakpoints

Die durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Staphylokokken und Enterokokken aufgestellten Minimum-Hemmkonzentrationen (MHK)-Breakpoints betragen für empfindlich ≤ 4 mg/l und für resistent > 4 mg/l. Für Streptokokken (einschließlich *S. pneumoniae*) liegen die Breakpoints für empfindlich bei ≤ 2 mg/l und für resistent bei > 4 mg/l.

Unabhängig von den Spezies liegen die MHK-Breakpoints für empfindlich bei ≤ 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 den MHK-Verteilungen einzelner Spezies. Sie sind nur zur Anwendung bei Erregern, für die kein spezifischer Breakpoint festgelegt wurde, bestimmt und nicht bei denjenigen Arten, bei denen eine Empfindlichkeitsprüfung nicht empfohlen wird.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geographisch und mit der Zeit variieren, und lokale Informationen über die Resistenz sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn notwendig, ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Resistenzsituation den Nutzen des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

Kategorie
<u>Empfindliche Organismen</u> Grampositive aerobe Organismen: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Coagulase-negative Staphylokokken <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Group C-Streptokokken Group G-Streptokokken Grampositive anaerobe Organismen: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Resistente Organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i>

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

Während Linezolid *in-vitro* eine gewisse Aktivität gegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* zeigt, gibt es keine ausreichenden Daten, um die Wirksamkeit nachzuweisen.

Resistenz

Kreuzresistenz

Der Wirkmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von denen anderer Klassen von Antibiotika. *In-vitro* Studien mit klinischen Isolaten (einschließlich gegen Methicillin resistenter Staphylokokken, gegen Vancomycin resistenter Enterokokken, und gegen Penicillin und Erythromycin resistenter Streptokokken) zeigen an, dass Linezolid üblicherweise wirksam ist gegen Organismen, die gegen eine oder mehrere Klassen von Antibiotika resistent sind.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid steht in Zusammenhang mit Punktmutationen im Gen, das für die 23S-rRNA codiert.

Wie von anderen Antibiotika dokumentiert, wurde auch unter Linezolid eine Abnahme der Empfindlichkeit beobachtet, wenn es bei Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen und/oder über längere Zeitspannen angewendet wurde. Eine Resistenz gegenüber Linezolid wurde für Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Coagulase-negative Staphylokokken berichtet. Diese trat im Allgemeinen nach einem längeren Therapieverlauf und bei prothetischen Materialien oder bei nicht durch Drainage behandelten Abszessen auf. Wenn gegen Antibiotika resistente Organismen im Krankenhausbereich auftreten, ist es wichtig, mit Nachdruck auf die Richtlinien zur Infektionskontrolle hinzuweisen.

Informationen aus klinischen Studien

Studien bei Kindern

In einer offenen Studie wurde bei Kindern von der Geburt 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 6–24 Stunden) verglichen. Behandelt wurden Infektionen durch vermutete oder bestätigte resistente grampositive Pathogene (einschließlich nosokomiale Pneumonie, komplizierte Haut- oder Weichteilinfektionen, katheterbedingte Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache und andere Infektionen). Die klinischen Heilungsraten in der auswertbaren Population betragen 89,3 % (134/150) bzw. 84,5 % (60/71) für Linezolid und Vancomycin (95 %CI: -4,9, 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Nach oraler Dosisgabe wird Linezolid rasch und in großem Maße resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Dosisgabe erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (bei oraler und intravenöser Dosisgabe in einer Crossover-Studie) ist vollständig (annähernd 100 %). Die Resorption wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst und die Resorption aus der oralen Suspension entspricht derjenigen, die mit den Filmtabletten erreicht wird.

Die Plasmakonzentrationen C_{max} und C_{min} von Linezolid (Mittelwert und [SD]) im Steady-state nach zweimal täglicher intravenöser Dosisgabe von 600 mg wurden mit 15,1 [2,5] mg/l bzw. 3,68 [2,68] mg/l bestimmt.

In einer anderen Studie nach oraler Dosisgabe von 600 mg zweimal täglich bis zum Steady-state wurden C_{\max} und C_{\min} mit 21,2 [5,8] mg/l bzw. 6,15 [2,94] mg/l bestimmt. Die Steady-state-Bedingungen wurden am zweiten Tag der Dosisgabe erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt im Durchschnitt etwa 40–50 Liter bei gesunden Erwachsenen und entspricht damit ungefähr dem Gesamtkörperwassers. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31 % und ist nicht konzentrationsabhängig.

Bei einer begrenzten Anzahl von Probanden in Voluntärstudien wurden die Konzentrationen von Linezolid nach Mehrfachdosierung in verschiedenen Flüssigkeiten bestimmt. Das Verhältnis von Linezolid in Speichel und Schweiß relativ zum Plasma betrug 1,2:1,0 bzw. 0,55:1,0. Bei Messung der C_{\max} am Steady-state betrug das Verhältnis in Epithelwandflüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge 4,5:1,0 bzw. 0,15:1,0. Nach Mehrfachdosierung von Linezolid in einer kleinen Studie mit Probanden mit ventrikulo-peritonealen Shunts und praktisch nicht entzündlich veränderten Meningen, betrug das Verhältnis Konzentration von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zu der im Plasma bei der C_{\max} 0,7:1,0.

Biotransformation

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholin-Rings metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive offenkettige Carboxylsäure-Derivate entstehen; ein Aminoethoxyacetylsäure-Metabolit (PNU 142300) und ein Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU 142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU 142586) ist der Hauptmetabolit bei Menschen und es wird angenommen, dass er durch einen nicht-enzymatischen Prozess gebildet wird. Der Aminoethoxyacetylsäure-Metabolit (PNU 142300) kommt weniger häufig vor. Andere seltener vorkommende inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird Linezolid hauptsächlich unter Steady-state-Bedingungen in den Urin als PNU 142586 (40 %), als Ausgangssubstanz (30 %) und PNU 142300 (10 %) ausgeschieden. In den Fäzes wird praktisch keine unveränderte Substanz gefunden, während annähernd 6 % und 3 % jeder Dosis als PNU 142586 bzw. PNU 142300 aufscheinen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Linezolid beträgt im Durchschnitt etwa 5–7 Stunden.

Die nicht-renale Clearance macht annähernd 65 % der Gesamt-Clearance von Linezolid aus. Mit steigenden Dosen von Linezolid wird ein geringer Grad einer Nicht-Linearität in der Clearance beobachtet. Dies scheint auf einer niedrigeren renalen und nicht-renalen Clearance bei höheren Konzentrationen von Linezolid zu beruhen. Der Unterschied in der Clearance ist jedoch so gering, dass er sich nicht in der Eliminations-Halbwertszeit widerspiegelt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (i.e. Creatinin-Clearance < 30 ml/min) zeigte sich nach Einzeldosen von 600 mg ein 7–8-facher Anstieg der beiden Hauptmetaboliten von Linezolid im Plasma. Es kam jedoch zu keiner Vergrößerung der AUC des Ausgangsarzneimittels. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid in geringem Ausmaß durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten nach einer Einzeldosis von 600 mg nach der Dialyse noch immer beträchtlich höher als diejenigen, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet wurden.

Bei 24 Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, von denen sich 21 eine regelmäßig einer Hämodialyse unterzogen, betrug die Spitzen-Plasmakonzentrationen der beiden Hauptmetaboliten nach mehreren Tagen Linezolid-Gabe etwa 10-fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Spitzen-Plasmawerte von Linezolid wurden nicht beeinflusst.

Die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen wurde nicht untersucht, da momentan nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

Limitierte Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU 142300 und PNU 142586 bei Patienten mit leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion (i.e. Child-Pugh-Klasse A oder B) unverändert ist. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (i.e. Child-Pugh-Klasse C) wurde die Pharmakokinetik von Linezolid nicht untersucht. Da jedoch Linezolid durch einen nicht-enzymatischen Prozess metabolisiert wird, wird nicht erwartet, dass eine Beeinträchtigung der Leberfunktion den Stoffwechsel signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (im Alter < 18 Jahre)

Es gibt keine ausreichenden Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre alt) und daher wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Studien werden benötigt, um sichere und wirksame Dosierungsempfehlungen geben zu können. Pharmakokinetische Studien zeigen an, dass nach Einzel- und Mehrfachdosen bei Kindern (im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren), die (auf kg Körpergewicht basierende) Clearance von Linezolid bei pädiatrischen Patienten höher als bei Erwachsenen war, 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 steigt die (auf kg Körpergewicht basierende) systemische Clearance von Linezolid in der ersten Lebenswoche rasch an. Daher haben Neugeborene, denen 10 mg/kg alle 8 Stunden täglich gegeben werden, die höchste systemische Exposition am ersten Tag nach der Geburt. Eine übermäßige Akkumulation während der ersten Lebenswoche wird mit diesem Dosierungsregime jedoch nicht erwartet, da die Clearance während dieser Zeitspanne rasch zunimmt.

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

Bei pädiatrischen Patienten mit ventrikulo-peritonealen Shunts, denen 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 Stunden oder alle 8 Stunden verabreicht wurde, wurden sowohl nach Einzel- als auch Mehrfachgabe von Linezolid unterschiedliche Konzentrationen von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) beobachtet. Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit weder dauerhaft erreicht noch konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid für die empirische Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Infektionen des Zentralnervensystems nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Linezolid wird bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber nicht signifikant verändert.

Weibliche Patienten

Frauen haben ein leicht geringeres Verteilungsvolumen als Männer und die mittlere Clearance ist, korrigiert auf das Körpergewicht, annähernd 20 % geringer als bei Männern. Die Plasmakonzentrationen sind bei Frauen höher und dies kann teilweise auf die Unterschiede im Körpergewicht zurückgeführt werden. Da jedoch die mittlere Halbwertszeit von Linezolid bei Frauen und Männern nicht signifikant unterschiedlich ist, 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

Linezolid vermindert Fertilität und Reproduktionsleistung von männlichen Ratten bei Expositionswerten, die annähernd gleich den bei Menschen erwarteten sind. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Effekte reversibel. Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, zeigte sich keine Normalisierung. In den Hoden erwachsener männlicher Ratten wurde eine veränderte Spermienmorphologie sowie im Nebenhoden eine Hypertrophie der Epithelzellen und eine Hyperplasie festgestellt. Linezolid schien die Reifung der Ratten-Spermatozoen zu beeinflussen. Eine ergänzende Gabe von Testosteron hatte keine Wirkung auf die durch Linezolid vermittelten Effekte. Bei Hunden, die über 1 Monat behandelt wurden, wurde keine Hypertrophie des Nebenhodens beobachtet, obwohl Änderungen in Gewicht von Prostata, Hoden und Nebenhoden erkennbar waren.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten zeigten keinen Nachweis eines teratogenen Effekts bei Expositionswerten vom 4-fachen bzw. einem gleichwertigen Maß desjenigen, das bei Menschen erwartet wird. Die gleichen Konzentrationen von Linezolid waren bei Mäusen allerdings für Muttertiere toxisch und standen in Zusammenhang mit einer Zunahme an Todesfällen von Embryos, einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, eines verminderten fötalen Körpergewichts und einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition zu Veränderungen des Brustbeins beim Mausstamm. Bei Ratten wurde eine leichte Toxizität bei Muttertieren bei Expositionen, die niedriger als die erwarteten klinischen Expositionen waren, festgestellt. Eine leichte fötale Toxizität wurde festgestellt. Diese manifestierte sich als verringertes fötales Körpergewicht, verminderte Ossifikation des Brustbeins, höhere Sterblichkeit der Jungtiere und als leichte Verzögerungen in der Geschlechtsreife.

Bei der Paarung zeigten die gleichen Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer damit einhergehenden Abnahme der Fertilität. Bei Kaninchen trat ein verringertes fötales Körpergewicht nur im maternal toxischen Bereich (klinische Anzeichen, verringerte Körpergewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) auf; dies trat bei einer niedrigen Konzentration auf, die, auf Basis der AUC, dem 0,06-Fachen der beim Menschen erwarteten Konzentration entsprach. Es ist bekannt, dass diese Tierart gegenüber den Wirkungen von Antibiotika empfindlich ist.

Linezolid und seine Metabolite werden in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden, wobei die beobachteten Konzentrationen höher waren als die im mütterlichen Plasma.

Linezolid produzierte eine reversible Myelosuppression bei Ratten und Hunden.

Bei Ratten, denen 6 Monate lang Linezolid oral verabreicht wurde, wurde bei einer Dosis von 80 mg/kg/Tag eine nicht-reversible, minimale bis leichte axonale Degeneration der Ischiasnervs beobachtet; eine minimale Degeneration des Ischiasnervs wurde bei diesem Dosierungsgrad auch bei einer männlichen Ratte beobachtet, und zwar bei einer nach 3 Monaten zwischenzeitlich durchgeführten Nekropsie. Um Hinweise auf eine Degeneration des Sehnervs zu finden, wurde eine morphologische Bewertung von perfusionsfixiertem Gewebe durchgeführt. Nach 6 Monaten der Dosisgabe wurde bei 2 von 3 männlichen Ratten eine minimale bis mäßig ausgeprägte Degeneration des Sehnervs nachgewiesen, jedoch war der direkte Zusammenhang mit dem Arzneimittel wegen der akuten Natur dieser Befunde und der asymmetrischen Verteilung des Ergebnisses nicht eindeutig feststellbar. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei alternden Ratten berichteten spontanen unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar stellt möglicherweise eine Verschlimmerung einer generellen Veränderung des Augenhintergrunds dar.

Präklinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zu Toxizität nach Mehrfachgabe und Genotoxizität, ergaben kein spezifisches Risiko für die Anwendung beim Menschen über diejenigen hinaus, die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation angesprochen werden. Studien zur Karzinogenität/Onkogenizität wurden im Hinblick auf die kurze Anwendungsdauer und das Fehlen einer Genotoxizität in den Standardstudien nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Poloxamer 407
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon K30
hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Polyethylenglycol (Macrogol) MW 400 (E1521)
Titandioxid (E 171)

Blaue Tinte:

gereinigter Schellack (E904)
Propylenglycol
FD&C Blau No.1 (E133 Brilliant Blue FCF)
Ammoniumhydroxid (E527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Flaschen:

Innerhalb von 100 Tagen nach dem ersten Öffnen verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PA/ Aluminium /PVC-Aluminiumfolie im Überkarton mit 10, 20, 30, 50 oder 60 Filmtabletten.

Blisterpackung aus PVC/PE/PVDC-Aluminiumfolie im Überkarton mit 10, 20, 30, 50 oder 60 Filmtabletten.

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

HDPE-Flaschen mit einem Polypropylen-Schraubverschluss mit 2 g Silicagel als Trockenmittel, mit 100 Tabletten (Klinikpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 135803

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten