

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Hikma 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Linezolid.

Ein Infusionsbeutel mit 300 ml enthält 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein Infusionsbeutel mit 300 ml Lösung enthält 13,7 g Glucose und 114 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Isotonische, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

pH-Wert: 4,6 – 5,0

Osmolalität: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Nosokomiale Pneumonie
- Ambulant erworbene Pneumonie

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

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

- Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Zur Behandlung von komplizierten Infektionen der Haut- und Weichteile bei Erwachsenen ist Linezolid Hikma nur angezeigt, wenn eine mikrobiologische Untersuchung zeigt, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht wird.

Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut und Weichteile, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, darf Linezolid nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4). In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Eine Linezolid-Therapie darf nur im stationären Bereich und nach Beratung durch einen einschlägigen Spezialisten, wie z. B. einen Mikrobiologen oder einen Spezialisten für Infektionskrankheiten, begonnen werden.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie kann mit Linezolid Hikma Infusionslösung begonnen werden. Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn klinisch angezeigt. In solchen Fällen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da die orale Bioverfügbarkeit ca. 100 % beträgt.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen

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

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

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

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

Für die Infusionslösung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Infektionen	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomial Pneumonie	600 mg zweimal täglich	10-14 aufeinander folgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie		
Schwere Haut- und Weichteilinfektionen		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Empfehlung für eine Dosierung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Stark eingeschränkte Nierenfunktion (d. h. $CL_{CR} < 30$ ml/min):

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

Da bei Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis in 3 Stunden entfernt werden, muss Linezolid Hikma bei Hämodialysepatienten nach der Dialyse angewendet werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem gewissen Teil durch Hämodialyse entfernt; die Konzentration dieser Metaboliten ist jedoch nach Dialyse noch deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz. Deshalb muss 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 Erfahrungen zur Anwendung von Linezolid bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) oder anderen Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz darf Linezolid nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Linezolid ist intravenös zweimal täglich anzuwenden.

Art der Anwendung: Intravenöse Anwendung.

Die Infusionslösung wird über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT₁-Rezeptor-Agonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierversuche deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb darf vor und während der Anwendung nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Unter der Anwendung von Linezolid wurde bei einigen Patienten eine Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet. Bei den Fällen, in denen der Ausgang bekannt ist, stiegen die betreffenden hämatologischen Parameter nach Absetzen von Linezolid wieder auf die Höhe der Ausgangswerte an. Das Risiko dieser Nebenwirkung hängt möglicherweise von der Behandlungsdauer ab. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, haben möglicherweise ein höheres Risiko, Blutdyskrasien zu entwickeln, als jüngere Patienten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz – dialysepflichtig oder nicht – 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 Hämoglobin-Spiegel senken, das Blutbild herabsetzen oder die Thrombozytenzahl oder -funktion nachteilig beeinflussen; mit schwerer Niereninsuffizienz; deren Behandlung mehr als 10 - 14 Tage dauert. Linezolid darf bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn eine engmaschige Überwachung der Hämoglobin-Spiegel, des Blutbildes und der Thrombozytenzahl möglich ist.

Bei Auftreten einer signifikanten Myelosuppression unter der Therapie mit Linezolid muss die Therapie abgebrochen werden, falls nicht eine unbedingte Notwendigkeit besteht, sie fortzuführen. In diesen Fällen müssen eine intensive Überwachung des Blutbildes erfolgen und geeignete Maßnahmenkataloge festgelegt werden. Kontrolle

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

In Compassionate-Use-Studien wurde bei den Patienten, die Linezolid länger als die maximal empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, ein erhöhtes Auftreten von schweren Anämien beobachtet. Diese Patienten benötigten häufiger Bluttransfusionen. Auch nach der Markteinführung wurde über transfusionspflichtige Anämien berichtet, wobei mehr Fälle bei Patienten auftraten, die mehr als 28 Tage lang mit Linezolid behandelt wurden.

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. Nach Beendigung der Anwendung von Linezolid erholten sich die meisten Patienten mit oder ohne Behandlung der Anämie vollständig oder teilweise.

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

In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit intravasalen, Katheter-assoziierten Infektionen wurde im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Letalität bei den Patienten festgestellt, die mit Linezolid behandelt wurden (78/363 [21,5 %] vs. 58/363 [16,0 %]). Haupteinflussfaktor der Letalität war der Status der Infektion mit grampositiven Erregern zu Studienbeginn. Bei denjenigen Patienten mit ausschließlich grampositiven Erregern waren die Letalitätsraten vergleichbar (Odds-Ratio 0,96; 95 %-KI: 0,58 bis 1,59). Im Linezolid-Arm waren sie jedoch signifikant höher ($p = 0,0162$) bei den Patienten, bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger identifiziert worden waren (Odds-Ratio 2,48; 95 %-KI: -1,384,46). Die

größten Unterschiede traten während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auf. Im Verlauf der Studie wurden bei mehr Patienten im Linezolid-Arm gramnegative Erreger nachgewiesen und mehr Patienten verstarben an Infektionen durch gramnegative Erreger oder an Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Infektion durch gramnegative Erreger nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.1). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis und Clostridium-difficile-assoziiierter Diarrhö, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Ihre Ausprägung reichte von einer leichten Diarrhö bis hin zu einer Kolitis mit tödlichem Ausgang.

Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit einer schweren Diarrhö während oder nach der Anwendung von Linezolid zu berücksichtigen. Wenn eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö oder eine Antibiotika-assoziierte Kolitis vermutet oder bestätigt wird, muss die laufende Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid, abgebrochen und umgehend entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. In dieser Situation sind Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, kontraindiziert.

Laktatazidose

Bei Anwendung von Linezolid wurde das Auftreten einer Laktatazidose beobachtet. Patienten, bei denen sich unter Linezolid Symptome einer metabolischen Azidose einschließlich rezidivierender Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, einem erniedrigten Bicarbonat-Spiegel oder Hyperventilation entwickeln, müssen sofort ärztlich überwacht werden. Bei Auftreten einer Laktatazidose muss der Nutzen einer fortgeführten Therapie mit Linezolid gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Mitochondrien

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Als Folge dieser Hemmung können Nebenwirkungen wie z. B. Laktatazidose, Anämie und Neuropathie (optische und periphere) auftreten. Derartige Erscheinungen sind häufiger, wenn das Arzneimittel länger als 28 Tage angewendet wird.

Serotonin-Syndrom

Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), und Opiaten wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Außer in den Fällen, in denen die Anwendung von Linezolid und die gleichzeitige Gabe eines serotonergen Wirkstoffs lebensnotwendig ist, ist die Koadministration von Linezolid und einem serotonergen Wirkstoff daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In diesen Fällen müssen die Patienten engmaschig in Hinblick auf Symptome eines Serotonin-Syndroms (z. B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden. Beim Auftreten derartiger Symptome muss der Arzt den Abbruch eines oder beider Wirkstoffe in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit einem serotonergen Wirkstoff sind dabei Entzugssymptome möglich.

Periphere und optische Neuropathie

Periphere Neuropathie und/oder optische Neuropathie, manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Linezolid berichtet. Diese Berichte

betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Alle Patienten müssen 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 muss eine Überweisung an einen Augenarzt erfolgen. Bei allen Patienten, die Linezolid Hikma über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage anwenden, ist die Sehkraft regelmäßig zu kontrollieren.

Beim Auftreten von peripherer oder optischer Neuropathie muss die weitere Anwendung von Linezolid Hikma 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

Bei Linezolid handelt es sich um einen reversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer; bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid für Patienten vor, die aufgrund einer Grunderkrankung oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb ist in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

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

Superinfektionen

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

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum nicht empfindlicher Organismen führen. So entwickelten z. B. ca. 3 % der Patienten, die die empfohlenen Dosierungen von Linezolid erhielten, während der klinischen Prüfungen eine arzneimittelbedingte Candidiasis. Bei Auftreten einer Superinfektion während der Behandlung müssen entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss Linezolid mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wird die Anwendung von Linezolid nur empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Einschränkung der Fertilität

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

Klinische Studien

Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht.

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 45,7 mg/ml (d. h. 13,7 g/300 ml) Glucose. Dies ist bei Patienten mit Diabetes Mellitus zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält 144 mg Natrium pro 300 ml, entsprechend 5,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer). Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Begleitmedikationen vor, bei denen eine Monoaminoxidase-Hemmung ein Risiko für den Patienten darstellen könnte. Deshalb ist in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Mögliche Wechselwirkungen, die eine Blutdruckerhöhung bewirken können

Linezolid verstärkte den durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid induzierten Blutdruckanstieg bei normotensiven gesunden Probanden. Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu durchschnittlichen Erhöhungen des systolischen Blutdrucks um 30-40 mmHg im Vergleich zu 11-15 mmHg mit Linezolid alleine, 14-18 mmHg mit Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8-11 mmHg mit Placebo. Bei Probanden mit Hypertonie wurden ähnliche Studien nicht durchgeführt. Es wird bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid empfohlen, vasopressive Arzneimittel, einschließlich Dopaminergika, vorsichtig zu titrieren, bis das gewünschte Ansprechen erreicht ist.

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die potenzielle Arzneimittelwechselwirkung mit Dextromethorphan wurde an gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten Dextromethorphan (zweimal 20 mg im Abstand von 4 Stunden)

mit oder ohne Linezolid. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin- Syndroms (Verwirrtheit, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) beobachtet.

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

Linezolid ist bei Komedikation mit Buprenorphin mit Vorsicht anzuwenden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4). 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. Während diese Komedikation eigentlich kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), wird die Überwachung von Patienten, bei denen eine Komedikation mit Linezolid und serotonergen Wirkstoffen lebensnotwendig ist, im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

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

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P-450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P-450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher sind mit Linezolid keine Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P-450-Enzymsystem beruhen.

Rifampicin

Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurden an 16 erwachsenen, gesunden männlichen Probanden untersucht. Diese erhielten über 2,5 Tage zweimal täglich 600 mg Linezolid mit oder ohne 600 mg Rifampicin einmal täglich über 8 Tage. Rifampicin verringerte dabei die C_{max} und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21 % (90 %-KI: 15 bis 27) und 32 % (90 %-KI: 27 bis 37). Der Mechanismus sowie die klinische Signifikanz dieser Wechselwirkung sind unbekannt.

Warfarin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Linezolid während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für Menschen liegt möglicherweise ein Risiko vor.

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

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten möglicherweise in die Muttermilch übergehen; dementsprechend muss 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 müssen gewarnt werden, dass unter der Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitt 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen jeglicher Ursache und ihre Häufigkeit basierend auf den Daten aus klinischen Studien, in denen mehr als 6.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

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

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Linezolid beobachtet und mit den folgenden Häufigkeiten berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasi- täre Erkran- kungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen	Antibiotika- assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembra- nöse Kolitis*, Vaginitis			
Erkran- kungen des Blutes und des Lymph- systems	Thrombozyto- penie*, Anämie* [†]	Panzytopenie*, Leukopenie*, Neutropenie, Eosinophilie	sideroblastische Anämia *		Myelosuppression*
Erkran- kungen des Immun- systems			Anaphylaxie		
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstö- rungen		Hyponaträmie	Laktatazidose*		
Psychiatri- sche Er- krankungen	Schlaflosigkeit				
Erkran-kungen des Nerven- systems	Kopfschmerzen, Geschmacks- störungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Krampfanfälle*, periphere Neuropathie*, Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin- Syndrom***,
Augener- krankungen		Optische Neuropathie*, Verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeld- ausfälle*		Optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe* oder des Farbsehens*
Erkran-kungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herzer- krankungen		Arrhythmie (Tachycardie)			

Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine Abdominalschmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Superfizielle Zahnverfärbungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Veränderte Leberfunktionstests; erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	Erhöhtes Gesamtbilirubin			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Urtikaria, Bullöse Dermatitis, Dermatitis, Diaphoresis	Toxische epidermale Nekrolyse [#] , Stevens-Johnson-Syndrom [#] , Überempfindlichkeit, Vaskulitis		Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhte Blutharnstoffwerte	Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte, Polyurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst			

Untersuchungen	<u>Chemie</u> erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern); vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat	<u>Chemie</u> erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid			
	<u>Hämatologie</u> erhöhte Neutro- philenzahl oder Eosinophilenzahl; reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl; erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozyten- zahlen	<u>Hämatologie</u> erhöhte Retikulo- zytenzahl; reduzierte Neutrophilenzahl			

* Siehe Abschnitt 4.4.

** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

Nebenwirkungshäufigkeit geschätzt nach der "3er-Regel"

† Siehe unten

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

† In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über bis zu 28 Tage gegeben wurde, kam es bei weniger als 2,0 % der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und Begleiterkrankungen betrug der Anteil der Patienten, denen Linezolid über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen gegeben wurde und die eine Anämie entwickelten 2,5 % (33/1.326) im Vergleich zu 12,3 % (53/430) bei einer Behandlungsdauer von > 28 Tagen. Bei den Patienten, die über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen behandelt wurden, betrug der Anteil arzneimittelbedingter schwerer transfusionspflichtiger Anämien 9 % (3/33), und bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden, 15 % (8/53).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien bei mehr als 500 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:

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

Bei Ratten zeigten sich nach Dosen von 3.000 mg/kg/Tag Linezolid Toxizitätserscheinungen in Form von verminderter Aktivität und Ataxie, während bei Hunden, die mit 2.000 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

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

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

Breakpoints (Grenzwerte)

Folgende MHK-Breakpoints wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ermittelt:

Staphylokokken und Enterokokken: empfindlich ≤ 4 mg/l, resistent > 4 mg/l.

Streptokokken (einschließlich *S. pneumoniae*): empfindlich ≤ 2 mg/l, resistent > 2 mg/l.

Nicht-speziesbezogen: empfindlich ≤ 2 mg/l, resistent > 2 mg/l.

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

Empfindlichkeit

Das Auftreten von erworbenen Resistenzen kann bei einzelnen Spezies je nach geographischer Region und im Lauf der Zeit variieren, sodass die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation wünschenswert ist, besonders dann, wenn schwere Infektionen behandelt werden. Falls nötig, muss der Rat eines Experten herangezogen werden, wenn die lokale Resistenzsituation den Nutzen des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

Kategorie
<u>Empfindliche Organismen</u> Gram positive Aerobier: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulase negative Staphylokokken <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokokken der Gruppe C Streptokokken der Gruppe G Gram positive Anaerobier: <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> spezies
<u>Resistente Organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> species <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spezies

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

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

Resistenz

Kreuzresistenz

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

Eine Resistenz gegenüber Linezolid ist mit Punktmutationen in der 23S-rRNA verbunden.

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

Informationen aus klinischen Studien

Studien bei Kindern

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linezolid Hikma enthält hauptsächlich (S)-Linezolid, das biologisch aktiv ist und zu inaktiven Derivaten verstoffwechselt wird.

Resorption

Linezolid wird nach Einnahme rasch und weitgehend resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Dosierung in einer Cross-over-Studie) ist vollständig (ca. 100 %). Die Resorption wird von Nahrungsmitteln nicht signifikant beeinflusst.

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

In einer anderen Studie wurden nach Einnahme von zweimal täglich 600 mg bis zum Steady-State eine C_{max} und C_{min} mit 21,2 [5,8] mg/l bzw. 6,15 [2,94] mg/l bestimmt. Steady State-Bedingungen werden dabei am zweiten Dosierungstag erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Erwachsenen ca. 40 bis 50 Liter und entspricht damit ungefähr dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 31 % und ist nicht konzentrationsabhängig. Die Linezolid-Konzentration in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten ist an einer begrenzten Anzahl von Probanden nach Mehrfachgabe untersucht worden. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und im Schweiß zum Plasma lag bei 1,2 zu 1,0 bzw. 0,55 zu 1,0. Das Verhältnis für die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge betrug bei $C_{\max}$ unter Steady-State-Bedingungen 4,5 zu 1,0 bzw. 0,15 zu 1,0. Bei einer kleinen Probandenstudie mit ventrikuloperitonealen Shunts und nicht entzündlich veränderten Meningen betrug das Verhältnis nach Mehrfachgabe von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zum Plasma beim $C_{\max}$ 0,7 zu 1,0.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

Kinder und Jugendliche (Alter < 18 Jahre):

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

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

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

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) war die Pharmakokinetik von Linezolid ähnlich wie bei Erwachsenen nach einer Dosis von 600 mg. Daher haben Jugendliche, die 600 mg alle 12 Stunden täglich erhalten, eine ähnliche Exposition wie Erwachsene, denen die gleiche Dosis verabreicht wird. Nach Einmal- oder Mehrfachgabe von Linezolid kam es bei pädiatrischen Patienten mit ventrikuloperitonealen Shunts, die 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 oder alle 8 Stunden erhielten, zu unterschiedlichen Linezolid-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit. Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit weder dauerhaft erreicht noch konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid zur empirischen Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Infektionen des ZNS nicht empfohlen.

Ältere Patienten

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

Frauen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei männlichen Ratten kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei Expositionswerten, die in etwa denen beim Menschen entsprachen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel. Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, waren die Effekte nicht reversibel. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei Expositionen bis zum 4-Fachen der erwarteten humantherapeutischen Exposition. Bei Mäusen waren diese Linezolid-Konzentrationen maternaltoxisch und wurden mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde eine geringfügige maternale Toxizität beobachtet, bei Expositionen, die niedriger waren als die erwarteten humantherapeutischen Expositionen. Eine leichte fetale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichtes der Feten und einer verringerten Verknöcherung der Brustbeine zeigte, wurde beobachtet.

Außerdem zeigte sich eine höhere Sterblichkeit und eine leichte Reifungsverzögerung der Jungtiere. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen kam es nur im maternaltoxischen Bereich (mit klinischen Zeichen, verringerter Gewichtszunahme und verminderter Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes; dies trat bei einer niedrigen Konzentration auf, die auf Basis der AUC dem 0,06-Fachen der beim Menschen erwarteten Konzentration entsprach. Bei dieser Tierspezies ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

Linezolid und seine Metaboliten sind in die Muttermilch von säugenden Ratten übergegangen; die dabei erreichten Konzentrationen lagen höher als die im Plasma der Muttertiere.

Linezolid verursachte bei Ratten und Hunden eine reversible Myelosuppression.

Bei Ratten, die 6 Monate lang orales Linezolid erhielten, wurde bei einer Dosis von 80 mg/kg/Tag eine geringfügige bis leichte, nicht-reversible axonale Degeneration der Ischiasnerven beobachtet; auch bei einer nach 3 Monaten zwischenzeitlich durchgeführten Nekropsie wurde bei dieser Dosierung eine geringfügige Degeneration des Ischiasnerves bei einer männlichen Ratte beobachtet. Um Hinweise auf eine Degeneration des Sehnervs zu finden, wurden empfindliche morphologische Untersuchungen an perfundiertem Gewebe vorgenommen. Nach 6 Monaten lag bei 2 von 3 männlichen Ratten eine leichte bis mäßige Degeneration des Sehnervs vor; aufgrund der akuten Natur dieser Befunde und ihrer asymmetrischen Verteilung war ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel jedoch fragwürdig. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei älteren Ratten spontan auftretenden, unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und stellt möglicherweise eine Verschlimmerung einer generellen Veränderung des Augenhintergrunds dar.

Die präklinischen Befunde, die auf Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe und Genotoxizität basieren, ergaben kein spezifisches Risiko für die Anwendung beim Menschen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Studien zur Kanzerogenität/Onkogenität wurden im Hinblick auf die kurze Anwendungsdauer und das Fehlen von Genotoxizität nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Andere Substanzen dürfen der Lösung nicht hinzugefügt werden. Falls Linezolid zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, muss jedes einzeln gemäß der jeweiligen Vorschrift des Herstellers angewandt werden. Ebenso muss bei Verwendung des gleichen intravenösen Zugangs für die Infusion verschiedener Arzneimittel der Zugang jeweils vor und nach der Anwendung von Linezolid mit einer kompatiblen Infusionslösung gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

Linezolid Hikma 2 mg/ml Infusionslösung zeigt physikalische Inkompatibilität mit den folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinisethionat, Erythromycinlactobionat, Phenytoin-Natrium und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch: 24 Monate.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zum einmaligen Gebrauch bestimmte, gebrauchsfertige, latexfreie Infusionsbeutel aus mehrschichtigem Polypropylen-Film in einer Folienlaminat-Schutzfolie.

1 Beutel enthält 300 ml Lösung. Die umhüllten Beutel sind in einer Faltschachtel verpackt. Jede Faltschachtel enthält 10 Infusionsbeutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zum einmaligen Gebrauch.

Den Schutzbeutel erst unmittelbar vor der Anwendung entfernen. Dichtigkeit durch festes Zusammendrücken des Beutels prüfen. Falls Flüssigkeit austritt, Beutel nicht verwenden, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann. Die Lösung muss vor Anwendung visuell geprüft werden und nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Es dürfen nicht mehrere Beutel miteinander verbunden werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Angebrochene Beutel nicht erneut an den Zugang anschließen.

Linezolid Hikma 2 mg/ml Infusionslösung ist mit den folgenden Lösungen kompatibel:
Glucose 5 % Lösung zur intravenösen Infusion, Natriumchlorid 0,9 % Lösung zur intravenösen Infusion, Ringer-Lactat-Lösung zur Injektion (Hartmann-Lösung zur Injektion).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmaceutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mo, 8, 8 A e, 8 B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205922.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig