# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 2 mg Linezolid.
Jede Flasche mit 300 ml Infusionslösung enthält 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 ml Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung enthalten 45,7 mg Glucose (13,7 g Glucose pro 300 ml Flasche).
1 ml Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung enthalten 0,38 mg Natrium (114 mg Natrium pro 300 ml Flasche).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Isotonische, klare, farblose bis gelbe Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie
Ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung ist zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie und nosokomialer Pneumonie bei Erwachsenen angezeigt, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch empfindliche grampositive Erreger verursacht sind.
Um zu entscheiden, ob Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung eine angemessene Therapie darstellt, sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter grampositiver Mikroorganismen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für empfindliche Erreger).

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

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung ist zur Behandlung von schweren Haut- und Weichteilinfektionen bei Erwachsenen nur dann angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test ergeben hat, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Erreger verursacht ist.

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Erwachsenen mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder

Verdacht auf eine begleitende Infektion durch gramnegative Erreger darf Linezolid nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Linezolid sollte nur im Klinikumfeld und unter Berücksichtigung der Empfehlungen eines entsprechenden Experten, wie beispielsweise eines Mikrobiologen oder eines Spezialisten für Infektionskrankheiten, begonnen werden.

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika müssen berücksichtigt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

Die Therapie kann mit Linezolid Demo 2 mg/ml 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 auf Grund der oralen Bioverfügbarkeit von Linezolid von ca. 100 % nicht erforderlich.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen
Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Krankheitserreger, vom Ort und dem Schweregrad der Infektion und dem klinischen Ansprechen des Patienten.

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

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

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

| **Infektion** | **Dosierung** | **Behandlungsdauer** |
|---|---|---|
| Nosokomiale Pneumonie | 600 mg 2-mal täglich | 10-14 aufeinander folgende Tage |
| Ambulant erworbene Pneumonie | | |
| Schwere Haut- und Weichteilinfektionen | 600 mg 2-mal täglich | |

Kinder und Jugendliche
Die Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linezolid für Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) sind nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen festzulegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Solange keine weiteren Daten vorliegen, wird deshalb die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d. h. $CL_{CR} < 30$ ml/min)
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Auf Grund der unbekannten klinischen Bedeutung der bis zu 10-fach höheren Konzentration der beiden Hauptmetaboliten von Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte eine Behandlung mit Linezolid mit besonderer Vorsicht erfolgen und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Da bei Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis in 3 Stunden entfernt werden, sollte Linezolid bei Hämodialysepatienten nach der Dialyse angewendet werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem bestimmten Teil durch Hämodialyse entfernt; die Konzentration dieser Metaboliten ist jedoch nach Dialyse noch deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

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

Bislang gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Linezolid bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) oder anderen Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse).

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

Art der Anwendung
Die empfohlene Dosis von Linezolid sollte intravenös 2-mal täglich angewendet werden.

Art der Anwendung: Intravenöse Anwendung.
Die Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten infundiert werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

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

Linezolid sollte bei Patienten mit folgender zu Grunde liegender klinischer Symptomatik oder unter folgenden Begleitmedikationen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und zur Kontrolle des Blutdrucks vor:
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrtheitszuständen
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmeemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-$5HT_1$-

Rezeptor-Agonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten möglicherweise in die Muttermilch übergehen; dementsprechend sollte vor und während der Behandlung nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

In *Compassionate-Use*-Studien wurde bei den Patienten, die Linezolid länger als die maximal empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, ein erhöhtes Auftreten von schweren Anämien beobachtet. Diese Patienten benötigten häufiger Bluttransfusionen. Auch nach der Markteinführung wurde über transfusionspflichtige Anämien berichtet. Dies war ebenfalls häufiger bei Patienten, die Linezolid länger als 28 Tage erhielten.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von sideroblatischer Anämie berichtet. In den Fällen, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens bekannt war, hatten die meisten Patienten die Therapie mit Linezolid über mehr als 28 Tage erhalten. Mit oder ohne eine Therapie ihrer Anämie erholten sich die meisten Patienten nach Beendigung der Linezolid-Anwendung vollständig oder teilweise.

*Veränderte Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit katheterassoziierter grampositiver Bakteriämie*
In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit intravasalen, katheterassoziierten Infektionen wurde im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Letalität bei den Patienten festgestellt, die mit Linezolid behandelt wurden (78/363

(21,5 %) *vs*. 58/363 (16,0 %)). 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: 1,38 bis 4,46). Die größten Unterschiede traten während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auf. Im Verlauf der Studie wurden bei mehr Patienten im Linezolid-Arm gramnegative Erreger nachgewiesen und mehr Patienten verstarben an Infektionen durch gramnegative Erreger oder an Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Infektion durch gramnegative Erreger nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.1). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

*Antibiotikaassoziierte Diarrhoe und Kolitis*
Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen nach Anwendung eines Antibiotikums Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Bei Verdacht auf oder Nachweis einer Antibiotika-assoziierten Kolitis kann es erforderlich sein, Linezolid abzusetzen. In diesem Fall sind angemessene Maßnahmen zu ergreifen.

Antibiotikaassoziierte Diarrhoe und antibiotikaassoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhoe, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Ihre Ausprägung reichte von einer leichten Diarrhoe bis hin zu einer Kolitis mit tödlichem Ausgang. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit einer schweren Diarrhoe während oder nach der Anwendung von Linezolid zu berücksichtigen. Wenn eine antibiotikaassoziierte Diarrhoe oder eine antibiotikaassoziierte Kolitis vermutet oder bestätigt wird, sollten die laufende Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid, abgebrochen und umgehend entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. In dieser Situation sind Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, kontraindiziert.

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

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

*Serotonin-Syndrom*
Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. Außer in den Fällen, in denen die Anwendung von Linezolid und die gleichzeitige Gabe eines serotonergen Wirkstoffs lebensnotwendig ist, ist die Koadministration von Linezolid und einem serotonergen Wirkstoff daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In diesen Fällen sollten derartige Patienten engmaschig im Hinblick auf Symptome eines Serotonin-Syndroms (z. B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden.
Beim Auftreten derartiger Symptome sollte der Arzt den Abbruch eines oder beider Wirkstoffe in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit einem serotonergen Wirkstoff sind dabei Entzugssymptome möglich.

*Periphere Neuropathie und/oder optische Neuropathie*
Periphere Neuropathie und/oder optische Neuropathie, manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Linezolid berichtet. Diese Berichte betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Alle Patienten sollten angehalten werden, Symptome einer gestörten Sehkraft, wie beispielsweise Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeld-ausfälle, zu berichten. In diesen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung an einen Augenarzt erfolgen. Bei allen Patienten, die Linezolid über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage anwenden, sollte die Sehkraft regelmäßig kontrolliert werden.

Beim Auftreten von peripherer oder optischer Neuropathie sollte die weitere Anwendung von Linezolid sorgfältig gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

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

*Monoaminooxidase-Hemmer*
Bei Linezolid handelt es sich um einen reversiblen, nichtselektiven Monoaminooxidase (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 auf Grund 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). Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

*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.

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

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

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

*Klinische Studien*
Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht.
Patienten mit Infektionen des diabetischen Fußes, Dekubitus oder ischämischen Läsionen, schweren Verbrennungen oder Gangrän wurden nicht in kontrollierte klinische Studien einbezogen. Die Erfahrung mit Linezolid bei diesen Patienten ist deshalb begrenzt.

*Sonstige Bestandteile*
Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung nicht anwenden.
Jeder Milliliter der Lösung enthält 45,7 mg Glucose (d.h. 13,7 g/300 ml) entsprechend ca. 1 Broteinheit (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Jeder Milliliter Lösung enthält (0,00165 mmol) 0,38 mg (114 mg/300 ml) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Mögliche Wechselwirkungen, die eine Blutdruckerhöhung bewirken können
Linezolid verstärkte den durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid induzierten Blutdruckanstieg bei normotensiven gesunden Probanden. Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu durchschnittlichen Erhöhungen des systolischen Blutdrucks um 30 bis 40 mmHg im Vergleich zu 11 bis 15 mmHg mit Linezolid alleine, 14 bis 18 mmHg mit Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8 bis 11 mmHg mit Placebo. Bei Probanden mit Hypertonie wurden 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 Dexmethorphan (2 x 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid.

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

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

Im klinischen Einsatz von Linezolid zusammen mit serotonergen Wirkstoffen einschließlich Antidepressiva, wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs), 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.

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

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden
Linezolid wird vom Cytochrom-P-450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P-450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher sind mit Linezolid keine Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P-450-Enzymsystem beruhen.

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

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es fehlen ausreichende Daten aus der Anwendung von Linezolid bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für Menschen liegt möglicherweise ein Risiko vor.

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

Stillzeit
Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten möglicherweise in die Muttermilch übergehen; dementsprechend sollte vor und während der Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität
In tierexperimentellen Studien verursachte Linezolid eine Verringerung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten sollten gewarnt werden, dass unter der Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitt 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen jeglicher Ursache mit ihrer Häufigkeit basierend auf den Daten aus klinischen Studien, in denen mehr als 2.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (8,4 %), Kopfschmerzen (6,5 %), Übelkeit (6,3 %) und Erbrechen (4,0 %).

Die am häufigsten berichteten Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Ca. 3 % der Patienten beendeten wegen einer arzneimittelassoziierten Nebenwirkung die Behandlung. Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Aufstellung mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufgelistet, da die tatsächliche Häufigkeit aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden kann.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden während der Behandlung mit Linezolid beobachtet und mit den folgenden Häufigkeiten berichtet: Sehr häufig (≥ 1/10); 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).

| **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 parasitäre Erkrankungen** | Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen | Vaginitis | Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis* | | |
| **Erkrankungen des Blutes und** | Anämie*† | Leukopenie*, Neutropenie, | Panzytopenie* | | Myelosuppression*, sideroblastische |

| **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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **des Lymphsystems** | | Thrombozytopenie*, Eosinophilie | | | Anämie* |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | | | | Anaphylaxie |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | Hyponatriämie | | | Laktatazidose*, |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Schlaflosigkeit | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Kopfschmerz, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack), Schwindel | Konvulsionen*, Hypästhesie, Parästhesie | | | Serotonin-Syndrom**, periphere Neuropathie* |
| **Augenerkrankungen** | | Verschwommenes Sehen* | Gesichtsfeld-ausfälle* | | Optikus-Neuropathie*, Optikus-Neuritis*, Verlust des Sehvermögens*, Veränderungen der Sehschärfe*, Veränderungen des Farbensehens*, |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | Tinnitus | | | |
| **Herzerkrankungen** | | Arrhythmie (Tachykardie) | | | |
| **Gefäßerkrankungen** | Hypertonie | Transitorische ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis | | | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder generalisierte abdominelle Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie | Pankreatitis, Gastritis, abdominale Distension, Mundtrockenheit, Glossitis, weiche Stühle, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung | Oberflächliche Zahnverfärbungen | | |
| **Leber- und Gallenerkrank** | Veränderte Leberfunktion | Erhöhtes Gesamtbilirubin | | | |

| **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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **ungen** | stests, erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Pruritus, Hautausschlag | Urtikaria, Dermatitis, Schwitzen, | | | Bullöse Hauterkrankungen wie beispielsweise Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Alopezie |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | BUN erhöht | Nierenversagen, erhöhtes Kreatinin im Serum, Polyurie | | | |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | Vulvovaginale Störung | | | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Fieber, lokalisierte Schmerzen | Schüttelfrost, Ermüdung, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst | | | |
| **Untersuchungen** | <u>Biochemie</u><br>Erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase oder Amylase, erhöhter Blutzucker-spiegel (nicht nüchtern), vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhtes oder vermindertes Kalium oder Bicarbonat<br><br><u>Hämatologie</u> | <u>Biochemie</u><br>Erhöhtes Natrium oder Calcium, verminderter Blutzuckerspiegel (nicht nüchtern), erhöhtes oder vermindertes Chlorid<br><br><u>Hämatologie</u><br>Erhöhte Retikulozyten-zahl, verminderte Neutrophilenzahl | | | |

| **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) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Erhöhte Neutrophilen-zahl oder Eosinophilen-zahl, vermindertes Hämoglobin, verminderter Hämatokrit oder verminderte Erythrozyten-zahl, erhöhte oder verminderte Thrombozyten zahl oder Leukozyten-zahl | | | | |

* Siehe Abschnitt 4.4
** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5
† Siehe unten

Folgende Nebenwirkungen von Linezolid wurden in seltenen Fällen als schwerwiegend eingestuft: lokalisierte abdominelle Schmerzen, transitorische ischämische Attacken und Hypertonie.

† In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid über bis zu 28 Tage verabreicht wurde, kam es bei 2,0 % der Patienten zu einer Anämie. In einem *Compassionate-Use*-Programm für Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und Begleiterkrankungen betrug die Anämie-Häufigkeit bei Patienten, die Linezolid über einen Zeitraum von 28 Tagen erhielten, 2,5 % (33/1.326), und bei einer Behandlungsdauer von mehr als 28 Tagen 12,3 % (53/430). Die Häufigkeit von arzneimittelbedingten schwerwiegenden transfusionspflichtigen Anämien betrug bei 28 Tage lang behandelten Patienten 9 % (3/33) und bei länger als 28 Tage behandelten Patienten 15 % (8/53).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien zu mehr als 500 Kindern und Jugendlichen (Alter bis zu 17 Jahre) liefern keine Anhaltspunkte dafür, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen Patienten von dem erwachsener 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 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 beschrieben. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:
Es wird eine supportive Therapie mit Erhalt der glomerulären Filtration empfohlen. Während einer Hämodialyse werden in 3 Stunden etwa 30 % einer Linezolid-Dosis entfernt, es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämoperfusion vor. Die beiden Hauptmetaboliten von Linezolid werden ebenfalls zu einem gewissen Anteil durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen für Toxizität waren nach einer Dosierung von 3.000 mg/kg/Tag Linezolid bei Ratten verminderte Aktivität und Ataxie, während Hunde, die 2.000 mg/kg/Tag erhielten, Erbrechen und Tremor zeigten.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX08

Allgemeine Eigenschaften
Linezolid ist ein synthetisches Antibiotikum einer neuen Antibiotika-Klasse, der Oxazolidinone. Die Substanz ist *in vitro* gegen aerobe Gram-positive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen wirksam. Linezolid hemmt über einen einzigartigen Wirkmechanismus selektiv die bakterielle Proteinsynthese. Dabei bindet es an eine Bindungsstelle des bakteriellen Ribosoms (23S- der 50S-Untereinheit) und verhindert so die Bildung eines funktionellen 70S-Initiationskomplexes, der für die Translation essentiell ist.

Der postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid betrug *in vitro* für *Staphylococcus aureus* ca. 2 Stunden. In tierexperimentellen Untersuchungen betrug der PAE (in vivo) für *Staphylococcus aureus* 3,6 Stunden und für *Streptococcus pneumoniae*, 3,9 Stunden. In den tierexperimentellen Untersuchungen war der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakodynamische Parameter die Zeit, in der der Linezolid-Plasmaspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für den entsprechenden Keim lag.

Grenzwerte (Breakpoints)
Die vom „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ für Staphylokokken und Enterokokken festgelegten 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 allgemeinen 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 der MHK einzelner Spezies. Sie sollten nur für die Erreger herangezogen werden, für die kein spezifischer Breakpoint festgelegt wurde, und nicht für die Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird.

Empfindlichkeit
Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere bei Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Wenn der Nutzen der Substanz

zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist, ist im Bedarfsfall Expertenrat einzuholen.

| **Kategorie** |
|---|
| Empfindliche Organismen<br><br>**Grampositive Aerobier:**<br>*Enterococcus faecalis*<br>*Enterococcus faecium**<br>*Staphylococcus aureus**<br>Koagulase-negative Staphylokokken<br>*Streptococcus agalactiae**<br>*Streptococcus pneumoniae**<br>*Streptococcus pyogenes**<br>Streptokokken der Gruppe C<br>Streptokokken der Gruppe G<br><br>**Grampositive Anaerobier:**<br>*Clostridium perfringens*<br>*Peptostreptococcus anaerobius*<br>Peptostreptococcus-Spezies |
| Resistente Organismen<br><br>*Haemophilus influenzae*<br>*Moraxella catarrhalis*<br>*Neisseria*-Spezies<br>*Enterobacteriaceae*<br>*Pseudomonas*-Spezies |
| |

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

Während Linezolid *in vitro* einige Aktivität gegen Legi*onella, Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* aufweist, liegen zu wenige Daten vor, die die klinische Wirksamkeit belegen.

***Resistenzen***

Kreuzresistenz

Der Wirkmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Antibiotika-Klassen. *In-vitro*-Untersuchungen mit klinischen Isolaten, darunter Methicillin-resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken und Penicillin- und Erythromycin-resistente Streptokokken, zeigten, dass Linezolid im Allgemeinen bei Organismen wirksam ist, die gegen eine oder mehrere andere Antibiotikaklassen resistent sind.

Eine Linezolid-Resistenz steht in Zusammenhang mit Punktmutationen in der 23S-rRNA.

Wie bei anderen Antibiotika wurde auch für Linezolid bei Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen und/oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum eine nachlassende Empfindlichkeit festgestellt. Resistenzen gegenüber Linezolid wurden für Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken beschrieben. Diese Resistenzen traten überwiegend im Zusammenhang mit langen Behandlungszyklen, prothetischen Materialien oder nicht-drainierten Abszessen auf. Bei Auftreten von

antibiotikaresistenten Erregern im Krankenhaus ist die Einhaltung strikter 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 Infektionen). 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 Demo 2 mg/ml Infusionslösung enthält im Wesentlichen (S)-Linezolid, das biologisch wirksam ist und zu inaktiven Derivaten metabolisiert wird.

Resorption
Linezolid wird nach Einnahme schnell und umfangreich resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Verabreichung in einer Crossover-Studie) ist vollständig (etwa 100 %). Die Resorption wird von Nahrungsmitteln nicht signifikant beeinflusst, und die Resorption der Suspension zum Einnehmen entspricht der, die mit einer Filmtablette erreicht wird.

Nach 2-mal täglicher intravenöser Verabreichung von 600 mg wurden $C_{max}$ Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung und $C_{min}$ von Linezolid (Mittelwert [Standardabweichung]) im Steady State mit 15,1 [2,5] mg/l bzw. 3,68 [2,68] mg/l gemessen.

In einer anderen Studie mit 2-mal täglicher oraler Gabe von 600 mg Linezolid bis zum Steady-State betrug $C_{max}$ 21,2 [5,8] mg/l und $C_{min}$ 6,15 [2,94] mg/l. Steady-State-Bedingungen werden am zweiten Tag der Anwendung erreicht.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Erwachsenen durchschnittlich etwa 40 bis 50 Liter und entspricht damit ungefähr dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31 % und ist nicht konzentrationsabhängig.
Bei einer begrenzten Anzahl von Probanden wurden die Linezolid-Konzentrationen in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten nach Mehrfachgabe untersucht. Das Verhältnis der Linezolid-Konzentrationen im Speichel und im Schweiß gegenüber dem Plasma lag bei 1,2:1,0 bzw. 0,55:1,0. Das Verhältnis der Konzentrationen im epithelialen Flüssigkeitsfilm und in den Alveolarzellen der Lunge gegenüber dem Plasma betrug zum Zeitpunkt der $C_{max}$ unter Steady-State-Bedingungen 4,5:1,0 bzw. 0,15:1,0. In einer kleinen Studie zu Probanden mit ventrikuloperitonealem Shunt und im Wesentlichen nicht entzündeten Meningen betrug das Konzentrationsverhältnis zwischen Zerebrospinalflüssigkeit und Plasma nach Mehrfachgabe von Linezolid zum Zeitpunkt der $C_{max}$ 0,7:1,0.

Biotransformation
Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinrings metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Derivate der Carbonsäure mit offenen Ringstrukturen entstehen: der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) und der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586) ist beim Menschen der

Hauptmetabolit und man geht davon aus, dass er durch einen nicht enzymatischen Prozess gebildet wird.
Der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) tritt in geringeren Mengen auf. Darüber hinaus wurden weniger wichtige inaktive Metaboliten beschrieben.

Elimination
Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wird Linezolid unter Steady-State-Bedingungen hauptsächlich in Form von PNU-142586 (40 %), als unveränderte Substanz (30 %) und in Form von PNU-142300 (10 %) im Urin ausgeschieden. In den Fäzes tritt praktisch keine unveränderte Substanz auf und etwa 6 % bzw. 3 % der Dosis sind in Form von PNU-142586 und PNU-142300 nachweisbar.
Die Eliminationshalbwertzeit von Linezolid beträgt durchschnittlich etwa 5-7 Stunden.

Die nicht-renale Clearance macht ungefähr 65 % der Gesamtclearance von Linezolid aus. Mit steigenden Linezolid-Dosen zeigt sich eine geringgradige Nichtlinearität der Clearance. Diese scheint auf eine geringere renale und nicht-renale Clearance bei höheren Linezolid-Konzentrationen zurückzuführen zu sein. Allerdings ist der Unterschied bei der Clearance gering und schlägt sich nicht in der scheinbaren Eliminationshalbwertzeit nieder.

Besondere Patientengruppen

*Patienten mit Niereninsuffizienz:*
Nach einmaliger Verabreichung von 600 mg stieg die Plasma-Exposition mit den beiden Hauptmetaboliten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um den Faktor 7 bis 8 an. Dagegen nahm die AUC der unveränderten Substanz nicht zu. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid in geringem Ausmaß durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten unter 600 mg-Einzeldosen nach der Dialyse noch erheblich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz.

Nach mehrtägiger Linezolid-Verabreichung langen die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden Hauptmetaboliten bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen 21 regelmäßig eine Hämodialyse erhielten, etwa um den Faktor 10 höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die maximalen Plasmaspiegel von Linezolid blieben unbeeinflusst.

Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht erwiesen, da derzeit nur begrenzte Sicherheitsdaten vorliegen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

*Patienten mit Leberinsuffizienz:*
Die begrenzten vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh-Klasse A oder B) nicht verändert ist. Die Pharmakokinetik von Linezolid bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht. Da Linezolid durch einen nicht-enzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist jedoch nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Metabolisierung signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre):*
Die Anwendung von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) wird wegen unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Um Empfehlungen für eine sichere und wirksame Dosierung geben zu können, werden weitere Studien benötigt. In Pharmakokinetik-Studien war die Linezolid-Clearance (auf Grundlage des Körpergewichts in kg) nach einmaliger und wiederholter Verabreichung bei

Kindern (1 Woche bis 12 Jahre) höher als bei Erwachsenen und nahm mit zunehmendem Alter ab.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren bewirkte die tägliche Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden eine Exposition, die in etwa der durch 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreichten entspricht.

Die systemische Clearance von Linezolid (auf Grundlage des Körpergewichts in kg) steigt bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche schnell an.
Entsprechend ist die systemische Exposition bei täglicher Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden an Neugeborene am ersten Tag nach der Entbindung am höchsten.
Allerdings wird unter dieser Dosierung in der ersten Lebenswoche keine übermäßige Akkumulation erwartet, da die Clearance in diesem Zeitraum schnell ansteigt.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) war die Pharmakokinetik von Linezolid nach Verabreichung einer 600 mg-Dosis der von Erwachsenen vergleichbar. Daher werden Jugendliche unter einer Dosierung von 600 mg alle 12 Stunden eine vergleichbare Exposition erzielen wie Erwachsene unter gleicher Dosierung.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikuloperitonealem Shunt wurden unter Linezolid 10 mg/kg, alle 12 Stunden oder alle 8 Stunden, nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung schwankende Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) gemessen. In der Zerebrospinalflüssigkeit wurden weder regelmäßig noch auf Dauer therapeutische Konzentrationen erreicht. Daher wird Linezolid nicht für die empirische Behandlung von Infektionen des Zentralnervensystems bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

*Ältere Patienten:*
Die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei Personen im Alter von 65 Jahren und darüber nicht signifikant verändert.

*Frauen:*
Frauen haben ein geringfügig kleineres Verteilungsvolumen als Männer und die mittlere Clearance ist, korrigiert für das Körpergewicht, um etwa 20 % verringert. Frauen weisen höhere Plasmakonzentrationen auf, die zum Teil auf Unterschiede beim Körpergewicht zurückzuführen sind. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen bei Frauen wesentlich über die als gut verträglich geltenden Konzentrationen ansteigen werden, da sich die mittlere Halbwertszeit von Linezolid bei Männern und Frauen nicht wesentlich unterscheidet. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei männlichen Ratten kam es bei humantherapeutischen Expositionen, zu einer Beeinträchtigung der Fertilität und Reproduktionsleistung. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel, wohingegen sich bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, keine Normalisierung einstellte. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie und in den Nebenhoden eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen beobachtet. Linezolid schien bei Ratten die Reifung der Spermatozoen zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die Auswirkungen von Linezolid auf die Fertilität. Bei Hunden wurde nach 1-monatiger Behandlung keine Hypertrophie der Nebenhoden beobachtet, allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei Mäusen und Ratten bei humantherapeutischen Expositionen (und bis zum 4-fachen der humantherapeutischen Exposition) keine Hinweise auf teratogene Wirkungen.
Bei Mäusen waren diese Konzentrationen maternaltoxisch und standen in Zusammenhang mit einem erhöhten Embryonenabsterben (einschließlich Verlust des gesamten Wurfes), reduzierten fetalen Körpergewicht und einer Verstärkung der normalen genetischen Prädisposition für sternale Variationen bei dem verwendeten Mäusestamm. Bei der Ratte wurde bei einer Exposition unterhalb der beim Menschen erwarteten eine leichte Toxizität bei Muttertieren beobachtet.
Darüber hinaus wurde eine leichte fetale Toxizität beobachtet, die sich in reduziertem fetalen Körpergewicht, verminderter Ossifikation der Sternebrae (Sternum und Vertebrae), vermindertem Überleben der Jungtiere und leichter Reifungsverzögerung äußerte. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Zunahme der Einnistung und eine daraus resultierende verminderte Fertilität. Bei Kaninchen zeigte sich nur dann eine Abnahme des Körpergewichts der Föten, wenn es nach niedriger Exposition (dem 0,06-fachen der erwarteten Humanexposition basierend auf den AUCs) zu einer Toxizität bei den Muttertieren kam (klinische Symptome, verminderte Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme). Diese Spezies ist dafür bekannt, dass sie empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.
Linezolid und seine Metaboliten werden in die Muttermilch säugender Ratten ausgeschieden und die beobachteten Konzentrationen waren höher als 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 Ischiasnervs bei einer männlichen Ratte beobachtet.
Eine mögliche Degeneration des Sehnervs wurde durch empfindliche morphologische Untersuchungen an perfusionsfixiertem Gewebe untersucht. Nach 6-monatiger Verabreichung lag bei 2 von 3 männlichen Ratten eine minimale 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 alternden Ratten beschriebenen spontan auftretenden, unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und stellt möglicherweise eine Verstärkung einer generell vorhandenen Veränderung bei diesen Tieren dar.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die in den anderen Abschnitten der Fachinformation angeführten Informationen hinausgehen . Angesichts der kurzen Anwendungsdauer und fehlender Hinweise auf eine Genotoxizität in den Standardstudien wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential/zur Onkogenität durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure 36% 5 N
Natriumhydroxid 5 N

Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Es sollten der Lösung keine Zusätze hinzugefügt werden. Falls Linezolid zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, sollte jedes Arzneimittel einzeln und gemäß den eigenen Gebrauchsanweisungen angewandt werden. In ähnlicher Weise sollte 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.

Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung zeigt bekanntermaßen physikalische Inkompatibilität mit folgenden Stoffen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinisothionat, Erythromycinlactobionat, Phenytoin-Natrium und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

Dieses Arzneimittel darf außer mit den unter 6.6 genannten Arzneimitteln nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 36 Monate

Nach dem Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination 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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich
Die Flasche im Umkarton und Schutzbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gebrauchsfertige Plastikflaschen aus Polypropylen mit einer Kunststoffkappe zum einmaligen Gebrauch, Gummi(Typ II)-Dichtung und einer Zugring, oder mit einer Plastikkappe mit eingebetteten Elastomeren (Twin-Ports). Jede Flasche enthält 300 ml Infusionslösung und wird in einen Umkarton verpackt.

Gebrauchsfertige Plastikflaschen aus Polypropylen mit Kunststoffkappe zum einmaligen Gebrauch, Gummi(Typ II)-Dichtung und Zugring, oder mit einer Plastikkappe mit eingebetteten Elastomeren (Twin-Ports). Jede Flasche befindet sich in einem metallisierten Plastikbeutel. Jede Flasche enthält 300 ml Infusionslösung und wird in einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen: 1, 2, 5, 10, 20 und 25 Flaschen pro Karton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung sollte sofort nach Perforation des Gummi-Stopfens angewendet werden, um eine Kontamination mit Bakterien zu vermeiden. Während der Infusion ist kein Lichtschutz erforderlich.

Die Lösung nicht verwenden, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind oder sie nicht klar ist. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Linezolid Demo 2 mg/ml Infusionslösung ist kompatibel mit den folgenden Lösungen: Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %); Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %); Ringer-Lactat-Injektionslösung (Hartmann-Injektionslösung).
Zum einmaligen Gebrauch.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21 km National Road Athens-Lamia
14568 Kryoneri, Athen
Griechenland

Vertrieb:
hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln

Bei Fragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an die hameln pharma gmbh.

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

90655.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.09.2015 / 14.10.2019

## 10. STAND DER INFORMATION

06.10.2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig