

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Hikma 2 mg/ml, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 2 mg Linezolid. Infusionsbeutel mit 300 ml enthalten 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1,67 mmol (114 mg) Natrium pro Infusionsbeutel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Isotonische, klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid Hikma wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien und nosokomialen Pneumonien, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass diese durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht sind. Um zu entscheiden, ob Linezolid Hikma eine geeignete Therapie ist, sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter Gram-positiver Mikroorganismen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für empfindliche Erreger).

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

Schwere Haut- und Weichgewebeeinfektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Linezolid Hikma ist **nur** dann zur Behandlung bei Erwachsenen von schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test ergeben hat, dass die Infektion durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht ist.

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch Gram-negative Erreger. Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen, bei denen gleichzeitig eine begleitende Infektion durch Gram-negative Erreger nachgewiesen wurde oder der Verdacht auf eine solche besteht, dürfen Linezolid nur dann erhalten, wenn keine alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4). In dieser Situation muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative 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 sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung kann mit Linezolid Hikma Infusionslösung begonnen werden.

Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

In solchen Fällen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da orales Linezolid eine Bioverfügbarkeit von fast 100 % besitzt.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen:

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

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

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

Bei mit Bakteriämie einhergehenden Infektionen ist keine Erhöhung der empfohlen Dosen oder Verlängerung der Therapiedauer erforderlich.

Es werden die folgenden Dosierungen empfohlen:

Art der Infektion	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	600 mg intravenös 2-mal täglich	10-14 aufeinanderfolgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	600 mg intravenös 2-mal täglich	10-14 aufeinanderfolgende Tage
Schwere Haut- und Weichgewebeinfektionen	600 mg intravenös 2-mal täglich	10-14 aufeinanderfolgende Tage

Kinder und Jugendliche:

Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) sind nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen zu geben (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Daher wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen, bis weitere Daten vorliegen.

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. Da nicht bekannt ist, ob die bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beobachtete bis zu 10-fach höhere Exposition mit den beiden Hauptmetaboliten von Linezolid klinisch von Bedeutung ist, muss eine Behandlung mit Linezolid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht erfolgen und darf nur begonnen werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Da während einer Hämodialyse etwa 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 gewissen Teil durch die Hämodialyse entfernt. Die Konzentration dieser Metaboliten ist jedoch auch nach einer Dialyse noch erheblich 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 eine Behandlung darf nur dann begonnen werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Bislang gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Linezolid bei Patienten, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) oder andere Behandlungen für Nierenversagen (außer Hämodialyse) durchführen.

Patienten mit Leberinsuffizienz:

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

Art der Anwendung:

Die empfohlene Linezolid-Dosis soll 2-mal täglich verabreicht werden.

Art der Verabreichung: Intravenöse Anwendung.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Linezolid darf bei Patienten, die ein die Monoaminoxidase A oder B hemmendes Arzneimittel (z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid) einnehmen oder in den vorangegangenen zwei Wochen eingenommen haben, nicht angewendet werden.

Linezolid darf bei Patienten mit den folgenden Grunderkrankungen bzw. Begleitmedikationen nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht die Möglichkeit, den Patienten sorgfältig zu überwachen und den Blutdruck engmaschig zu kontrollieren:

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

Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb darf während der Therapie nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Bei mit Linezolid behandelten Patienten wurde eine Myelosuppression (mit Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) beschrieben. In den Fällen, in denen der weitere Verlauf bekannt ist, stiegen die betreffenden hämatologischen Parameter nach Absetzen von Linezolid wieder

auf die Höhe der Ausgangswerte an. Das Risiko für diese Nebenwirkung scheint von der Behandlungsdauer abzuhängen. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, haben möglicherweise ein höheres Risiko, Blutdyskrasien zu entwickeln, als jüngere Patienten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz – mit oder ohne Dialyse – kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Daher wird bei Patienten mit den folgenden Merkmalen eine engmaschige Kontrolle des Blutbilds empfohlen: Patienten mit vorbestehender Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie, Patienten, die eine Begleitmedikation einnehmen, die den Hämoglobinspiegel, die Blutzellzahlen oder die Thrombozytenzahl oder -funktion verringern kann, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Patienten, die Linezolid für mehr als 10 bis 14 Tage erhalten. Die Verabreichung von Linezolid an diese Patienten wird nur empfohlen, wenn Hämoglobinwerte, Blutbild und Thrombozytenzahl engmaschig kontrolliert werden können.

Wenn unter der Behandlung mit Linezolid eine relevante Myelosuppression eintritt, sollte die Therapie abgebrochen werden, sofern eine weitere Behandlung nicht zwingend erforderlich ist. Ist die weitere Behandlung zwingend erforderlich, muss das Blutbild intensiv überwacht werden und es sind geeignete Maßnahmenkataloge festzulegen.

Zusätzlich sollte bei mit Linezolid behandelten Patienten unabhängig von den Ausgangswerten wöchentlich ein großes Blutbild (mit Bestimmung von Hämoglobin, Thrombozyten, Gesamt-Leukozytenzahl und Differenzialblutbild) angefertigt werden.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid länger als die empfohlene maximale Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, ein häufigeres Auftreten von schwerwiegenden Anämien beobachtet. Diese Patienten benötigten häufiger Bluttransfusionen. Auch nach Markteinführung wurde über transfusionspflichtige Anämien berichtet, die ebenfalls häufiger bei Patienten auftraten, die Linezolid länger als 28 Tage erhielten.

Nach Markteinführung wurden Fälle von sideroblastischer Anämie beschrieben. Die meisten der Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens bekannt war, hatten Linezolid bereits über mehr als 28 Tage erhalten. Nach Absetzen von Linezolid erholten sich die meisten Patienten mit oder ohne Behandlung der Anämie vollständig oder teilweise.

Erhöhte Mortalitätsraten in einer klinischen Studie zu Patienten mit katheterassoziiertes Gram-positiver Bakteriämie

In einer nicht verblindeten Studie zu schwer kranken Patienten mit intravasalen katheterassoziierten Infektionen wurde bei mit Linezolid behandelten Patienten im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Mortalität festgestellt [78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16,0%)]. Haupteinflussfaktor auf die Mortalitätsrate war der Status der Infektion mit Gram-positiven Erregern zu Studienbeginn. Bei Patienten, deren Infektionen ausschließlich durch Gram-positive Erreger verursacht waren, waren die Mortalitätsraten vergleichbar (Odds-Ratio: 0,96; 95%-KI: 0,58 bis 1,59), wohingegen sie bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger identifiziert worden waren, im Linezolid-Arm signifikant ($p=0,0162$) höher 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 traten bei mehr Patienten der Linezolid-Gruppe Gram-negative Erreger auf und mehr Patienten der Linezolid-Gruppe verstarben an Infektionen durch Gram-negative Erreger oder an Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen, bei denen gleichzeitig eine begleitende Infektion durch Gram-negative Erreger nachgewiesen wurde oder der Verdacht auf eine solche besteht, nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.1). In dieser Situation muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Antibiotikaassoziierte Diarrhö und antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziiertes Diarrhö, wurden unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika beschrieben, so auch unter Linezolid. Ihre Ausprägung reichte von einer leichten Diarrhö bis hin zu einer Kolitis mit tödlichem Ausgang. Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen während oder nach Anwendung von Linezolid schwerer Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Wenn eine antibiotika-assoziierte Diarrhö oder eine antibiotika-assoziierte 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 beschrieben. Patienten, bei denen sich unter einer Linezolid-Therapie Symptome einer metabolischen Azidose (wie wiederkehrende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, ein erniedrigter Bicarbonat-Spiegel oder Hyperventilation) entwickeln, müssen sofort einem Arzt vorgestellt werden. Beim Auftreten einer Laktatazidose muss der Nutzen einer fortgesetzten Behandlung mit Linezolid gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Störungen der Mitochondrienfunktion

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Als Folge dieser Hemmung können Nebenwirkungen wie z. B. Laktatazidose, Anämie und Optikus-Neuropathie oder 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-Hemmern (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 diesem Fall müssen die Patienten engmaschig auf Symptome eines Serotonin-Syndroms (z. B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden. Bei Auftreten derartiger Symptome ist ein Absetzen eines oder beider Wirkstoffe in Betracht zu ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit einem serotonergen Wirkstoff sind dabei Entzugssymptome möglich.

Periphere Neuropathie und Optikus-Neuropathie

Bei mit Linezolid behandelten Patienten wurden eine periphere Neuropathie und Fälle von Optikus-Neuropathie und Optikus-Neuritis beschrieben, die manchmal zum Verlust des Sehvermögens führten. Diese Berichte betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die empfohlene maximale Behandlungsdauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren müssen, wenn es bei ihnen zu einer Einschränkung des Sehvermögens kommt, wie beispielsweise zu Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, verschwommenem Sehen oder Gesichtsfeldausfällen. In diesen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung an einen Augenarzt erfolgen. Bei Patienten, die Linezolid länger als über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage anwenden, sollte in regelmäßigen Abständen das Sehvermögen kontrolliert werden. Bei Auftreten einer peripheren oder Optikus-Neuropathie muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der weiteren Anwendung von Linezolid erfolgen.

Patienten, die gleichzeitig oder kurz zuvor gegen Mykobakterien gerichtete Tuberkulose-Arzneimittel angewendet haben, haben unter Umständen ein erhöhtes Neuropathie-Risiko.

Konvulsionen

Bei mit Linezolid Hikma behandelten Patienten wurde das Auftreten von Konvulsionen beschrieben. In den meisten dieser Fälle lagen in der Anamnese Krampfanfälle oder Risikofaktoren für Krampfanfälle vor. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren müssen, wenn sie in der Vergangenheit Krampfanfälle hatten.

Monoaminoxidasehemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer, der jedoch in den zur antibakteriellen Therapie verwendeten Dosen keine antidepressive Wirkung hat. Es liegen nur sehr begrenzte Daten aus Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen und Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Patienten vor, für die eine MAO-Hemmung wegen einer Grunderkrankung und/oder Begleitmedikation ein Risiko darstellen könnte. Deshalb wird die Anwendung von Linezolid in diesen Fällen 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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie keine großen Mengen an tyraminreichen Nahrungsmitteln zu sich nehmen sollen (siehe Abschnitt 4.5).

Superinfektionen

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

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum nicht empfindlicher Organismen führen. So bildeten z. B. im Rahmen der klinischen Prüfungen etwa 3 % der Patienten, die Linezolid in empfohlener Dosierung erhielten, eine arzneimittelbedingte Candidiasis aus. Tritt während der Behandlung eine Superinfektion auf, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Besondere Patientengruppen

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

Linezolid darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Klinische Studien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Anwendungsdauer von mehr als 28 Tagen sind nicht erwiesen.

An den kontrollierten klinischen Studien nahmen keine Patienten mit diabetischem Fuß, Dekubitus oder ischämischen Läsionen, schweren Verbrennungen oder Gangrän teil. Die Erfahrung mit Linezolid bei diesen Patienten ist daher begrenzt.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Linezolid Hikma 2 mg/ml Infusionslösung nicht anwenden.

Jeder Milliliter der Infusionslösung enthält 45,7 mg (d. h. 13,7 g/300 ml) Glucose entsprechend ca. 1 Broteinheit (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidasehemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO). Es liegen nur sehr begrenzte Daten aus Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen und Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Patienten vor, für die eine MAO-Hemmung wegen einer Begleitmedikation ein Risiko darstellen könnte. Deshalb wird die Anwendung von Linezolid in diesen Fällen 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 bei normotensiven gesunden Probanden den durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid induzierten Blutdruckanstieg.

Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid mit entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 30 bis 40 mmHg.

Bei Verabreichung jeweils nur einer der Einzelsubstanzen betrug der Anstieg unter Linezolid 11 bis 15 mmHg, unter Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin 14 bis 18 mmHg und unter Placebo 8 bis 11 mmHg. Es wurden keine vergleichbaren Studien zu Patienten mit Hypertonie durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linezolid müssen vasopressive Arzneimittel, einschließlich Dopaminergika, vorsichtig aufdosiert werden, bis das gewünschte Ansprechen erreicht ist.

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Dextromethorphan wurden bei gesunden Probanden untersucht, die Dextromethorphan (2 Dosen à 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid erhielten. 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: Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der unter Linezolid und Dextromethorphan Symptome von der Art eines Serotonin-Syndroms zeigte. Die Symptome bildeten sich nach Absetzen beider Arzneimittel wieder zurück.

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.

Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Bei Personen, die Linezolid zusammen mit weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wurde keine signifikante Blutdruckreaktion beobachtet. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass es lediglich erforderlich ist, übermäßige Mengen an Nahrungsmitteln und Getränken mit hohem Tyramingehalt (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, undestillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte wie z. B. Sojasoße) zu vermeiden.

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P-450-(CYP)Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch relevanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P-450-Isoenzyme der Ratte durch Linezolid nicht induziert. Entsprechend 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 Linezolid zweimal täglich 600 mg für 2,5 Tage mit oder ohne Rifampicin 600 mg einmal täglich für 8 Tage. Rifampicin verringerte dabei die C_{max} und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21 % (90%-KI: 15 bis 27) bzw. durchschnittlich 32 % (90%-KI: 27 bis 37). Der Mechanismus und die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung sind nicht bekannt.

Warfarin

Die Verabreichung von Warfarin mit einer Linezolid-Therapie im Steady-State bewirkte eine Verringerung des mittleren maximalen INR(International Normalized Ratio)-Wertes um 10 % und der INR-AUC um 5 %. Die vorliegenden Daten zu Patienten, die Warfarin und Linezolid erhielten, reichen nicht aus, um zu beurteilen, ob und welche klinische Bedeutung diese Befunde haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Linezolid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es besteht ein potenzielles Risiko für den Menschen.

Linezolid darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der potenzielle Nutzen wiegt höher als das theoretische Risiko.

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb darf während der Therapie nicht gestillt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien führte Linezolid zu einer Verringerung der Fertilität. Es ist nicht bekannt, ob Linezolid Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit Linezolid möglicherweise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitt 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und dass sie sich bei Auftreten derartiger Symptome nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien, in denen mehr als 2.000 erwachsene Patienten Linezolid in empfohlener Dosierung über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhielten.

Am häufigsten wurden Diarrhö (8,4 %), Kopfschmerz (6,5 %), Übelkeit (6,3 %) und Erbrechen (4,0%) beschrieben. Die am häufigsten genannten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Kopfschmerz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Etwa 3 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisses ab.

Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Tabelle unter der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt, da die tatsächliche Häufigkeit aus den vorliegenden Daten nicht abschätzbar ist.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Linezolid mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und beschrieben: 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen	Vaginitis	Antibiotika- assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembr- anöse Kolitis*		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie *†	Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozytopenie*, Eosinophilie	Panzytopenie *		Myelosuppression *, sideroblastische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hyponatriämie			Laktatazidose*,
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Geschmacks- störungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Konvulsionen*, Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin- Syndrom**, periphere Neuropathie*
Augen- erkrankungen		Verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeld- ausfälle*		Optikus- Neuropathie*, Optikus-Neuritis*, Verlust des Sehvermögens*, Veränderungen der Sehschärfe*, Veränderungen des Farbsehens*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herz- erkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)			
Gefäß-	Hypertonie	Transitorische			

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)
erkrankungen		ischämische Attacken Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder generalisierte abdominelle Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, abdominal Dehnung, Mundtrockenheit, Glossitis, weiche Stühle, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Oberflächliche Zahnverfärbungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Veränderte Leber- funktionstests, erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	Erhöhtes Gesamtbilirubin			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Pruritus, Hautausschlag	Urtikaria, Dermatitis, Schwitzen,			Bullöse Hauterkrankungen wie beispielsweise Stevens-Johnson- Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	erhöhter Blutharnstoff- stickstoff	Nierenversagen Polyurie, erhöhtes Kreatinin			
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Ermüdung, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst,			
Untersuchungen	<u>Biochemie</u> Erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase oder Amylase,	<u>Biochemie</u> Erhöhtes Natrium oder Calcium, verminderter Blutzuckerspiegel			

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)
	<p>erhöhter Blutzucker- spiegel (nicht nüchtern), vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium, erhöhtes oder vermindertes Kalium oder Bicarbonat</p> <p><u>Hämatologie</u> Erhöhte Neutrophilen- zahl oder Eosinophilen- zahl, vermindertes Hämoglobin, verminderter Hämatokrit oder verminderte Erythrozyten- zahl, erhöhte oder verminderte Thrombozyten- zahl oder Leukozyten- zahl</p>	<p>(nicht nüchtern), erhöhtes oder vermindertes Chlorid</p> <p><u>Hämatologie</u> Erhöhte Retikulozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl</p>			

* Siehe Abschnitt 4.4

** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

† Siehe unten

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

† In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid bis zu 28 Tage verabreicht wurde, kam es bei weniger als 0,1 % 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 (Neugeborene bis 17 Jahre) liefern keine Anhaltspunkte dafür, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen 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)“ aufgestellten MHK-Grenzwerte betragen für Staphylokokken und Enterokokken ≤ 4 mg/l für empfindlich und >4 mg/l für resistent. Für Streptokokken (einschließlich *S. pneumoniae*) liegen die Grenzwerte bei ≤ 2 mg/l für empfindlich und >4 mg/l für resistent. Nicht-Spezies-bezogene MHK-Grenzwerte sind ≤ 2 mg/l für empfindlich und >4 mg/l für resistent. Die Nicht-Spezies-bezogenen Grenzwerte wurden vorwiegend auf Grundlage von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten bestimmt und sind von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies unabhängig. Sie sollten nur für Erreger herangezogen werden, für die keine spezifischen Grenzwerte festgelegt wurden, und nicht für solche 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	
<u>Empfindliche Organismen</u> Grampositive 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 Grampositive Anaerobier: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -Spezies	<u>Resistente Organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -Spezies <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> -Spezies

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

Während Linezolid *in vitro* eine gewisse Aktivität gegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* zeigt, sind die Daten für einen Nachweis der klinischen Wirksamkeit unzureichend.

Resistenzen

Kreuzresistenzen

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,

zeigt, 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 auch 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.

Daten aus klinischen Studien

Studien zu Kindern und Jugendlichen: In einer offenen Studie wurde bei Neugeborenen/Säuglingen/Kleinkindern und Kindern bis zu einem Alter von 11 Jahren die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10-15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden) verglichen. Behandelt wurden Infektionen durch vermutete oder nachgewiesene resistente Gram-positive Erreger (einschließlich nosokomiale Pneumonie, komplizierte Haut- und Hautstruktur-Infektionen, Katheter-bezogene Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache und andere Infekte). Die klinischen Heilungsraten betragen in der klinisch auswertbaren Population unter Linezolid 89,3 % (134/150) und unter Vancomycin 84,5 % (60/71) (95%-KI:– 4,9; 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Linezolid wird nach oraler Zufuhr 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 nicht wesentlich durch Nahrung beeinflusst und ist nach Einnahme einer Suspension zum Einnehmen und nach Filmtabletten vergleichbar.

Nach 2-mal täglicher intravenöser Verabreichung von 600 mg wurden die C_{\max} 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 Verabreichung von 600 mg Linezolid bis zum Steady-State betrug die C_{\max} 21,2 [5,8] mg/l und die 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 Eliminationshalbwertszeit 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 Eliminationshalbwertszeit 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 lagen 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 unter Expositionen, die ungefähr den beim Menschen zu erwartenden entsprachen, zu einer Verringerung 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 ergaben bei Mäusen und Ratten unter einer Exposition in Höhe des 4-fachen der beim Menschen erwarteten Exposition bzw. unter äquivalenter Exposition wie beim Menschen keine Hinweise auf teratogene Wirkungen.

Bei Mäusen waren die gleichen Linezolid-Konzentrationen für die Muttertiere toxisch 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 Welpenüberleben und leichter Reifungsverzögerung äußerte. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Zunahme von Verlusten vor der Implantation und eine daraus resultierende verminderte Fertilität. Bei Kaninchen kam es auf niedrigem Expositionsniveau in Höhe des 0,06-fachen der beim Menschen auf Basis der AUC erwarteten Exposition nur in Gegenwart toxischer Wirkungen beim Muttertier (klinische Symptome, verminderte Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fetalen Körpergewichts. 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, denen man Linezolid über 6 Monate oral verabreicht hatte, wurde unter 80 mg/kg Körpergewicht/Tag eine nicht-reversible, minimale bis leichte axonale Degeneration des Ischiasnerven beobachtet. Darüber hinaus wurde bei einer als Interim-Untersuchung nach 3 Monaten vorgenommenen Nekropsie bei einem Männchen unter diesem Dosisniveau eine minimale Degeneration des Ischiasnervs beobachtet. Eine mögliche Degeneration des Sehnervs wurden 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 außer den in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschriebenen keine weiteren besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Angesichts der kurzen Anwendungsdauer und fehlender Hinweise auf eine Genotoxizität bei der Standard-Testbatterie wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential/zur Onkogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (E 330)

Natriumhydroxid-Lösung (10%) (E 524), zur pH-Wert-Einstellung

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur)
Natriumcitrat (Ph-Eur) (E 331)
Salzsäure 10% (E 507), zur pH-Wert-Einstellung
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 Hikma Infusionslösung zeigt bekanntermaßen physikalische Inkompatibilität mit folgenden Zusammensetzungen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinisothionat, Erythromycinlactobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol / Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

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.

Den Polyethylen-Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Linezolid Hikma ist eine klare Lösung und ist in einzelnen Infusionsbeuteln aus Polyethylen niedriger Dichte verfügbar, die jeweils 300 ml (600 mg Linezolid) Infusionslösung enthalten.

Packungsgrößen: Umkarton mit 1 oder 10 Beuteln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Den Umkarton erst zur sofortigen Anwendung entfernen.

Dichtigkeit durch festes Zusammendrücken des Beutels auf kleinste Undichtigkeiten prüfen. Falls Flüssigkeit austritt, Beutel nicht verwenden, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Die Lösung ist vor Anwendung genau zu inspizieren und nur zu verwenden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Die Beutel sind nicht in Reihe zu verbinden.

Nicht verwendete Lösung ist zu beseitigen. Es gibt keine speziellen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendete Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Angebrochene Beutel nicht erneut an den Zugang anschließen.

Linezolid Hikma ist kompatibel mit den folgenden Lösungen: 5% Glucose-Lösung, 0.9% Natriumchlorid-Infusionslösung; Ringer-Lactat-Injektionslösung (Hartmann-Injektionslösung).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Phrama GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

94483.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.08.2015

10. STAND DER INFORMATION

02.2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig