Fresenius Kabi

Linezolid Kabi 2 mg/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Kabi 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 300 ml Infusionslösung enthalten 13,7 g Glucose und 114 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Polyolefin-Beutel (freeflex): Isotone, klare, nahezu partikelfreie farblose bis gelbe Lösung.
Polyethylenflasche (KabiPac): Isotone, klare, nahezu partikelfreie farblose bis gelbe oder leicht bräunliche Lösung.

pH-Wert: 4,6 – 5,0
Osmolalität: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie
Ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid Kabi ist zur Behandlung von nosokomialer und ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen angezeigt, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass diese durch empfindliche Gram-positive Bakterien verursacht werden.
Um zu entscheiden, ob Linezolid Kabi eine geeignete Behandlung darstellt, sollten die Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter Gram-positiver Mikroorganismen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für die empfindlichen Erreger).
Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch Gram-negative Erreger. Wenn ein Gram-negativer Erreger nachgewiesen oder vermutet wird, muss gleichzeitig eine spezifische Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Linezolid Kabi 2 mg/ml Infusionslösung kann zur Initialbehandlung eingesetzt werden. Patienten, die initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelt werden, können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. In solchen Fällen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Linezolid eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 100 % besitzt.

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

Die im Folgenden angeführten Empfehlungen zur Behandlungsdauer entsprechen der Behandlungsdauer, die in den klinischen Studien angewendet wurde. Für einige Infektionsarten können auch kürzere Behandlungen ausreichen; dies wurde aber nicht in klinischen Studien untersucht.

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

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

Die Dosierungsempfehlungen für die Infusionslösung lauten:

Infektionen	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	2-mal täglich 600 mg	10 – 14 aufeinander folgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie		
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	2-mal täglich 600 mg	

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

Ältere Patienten:
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Schwere Nierenfunktionsstörung (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min):
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Da bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die klinische Signifikanz einer höheren Exposition (bis zum Zehnfachen) für die beiden Hauptmetabolite unbekannt ist, sollte Linezolid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden und nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Da ca. 30 % einer Linezolid-Dosis während einer Hämodialyse über 3 Stunden entfernt werden, sollten Patienten unter derartiger Behandlung Linezolid nach der Dialyse erhalten. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden durch Hämodialyse in gewissem Ausmaß entfernt, die Konzentrationen dieser Metaboliten sind aber nach einer Dialyse immer noch erheblich höher als diejenigen, die bei Patienten mit normaler oder leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion beobachtet wurden.

Daher sollte Linezolid bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, die sich einer Hämodialyse unterziehen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt keine Erfahrung zur Verabreichung von Linezolid an Patienten vor, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) oder andere Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse) erhalten.

Leberfunktionsstörung
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen allerdings nur begrenzte klinische Daten vor und es wird empfohlen, Linezolid nur bei solchen Patienten einzusetzen, bei denen der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

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

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

Wenn keine Einrichtungen zur engmaschigen Beobachtung und zur Blutdrucküberwachung verfügbar sind, sollte Linezolid nicht an Patienten mit folgender zugrunde liegender klinischer Symptomatik oder folgender Begleitmedikation verabreicht werden:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrtheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.4), tri-

zyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT$_1$-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende sympathomimetische Wirkstoffe (einschließlich adrenerger Bronchodilatatoren, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin), vasopressorische Wirkstoffe (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Wirkstoffe (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierversuche weisen darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können, dementsprechend sollte das Stillen vor Beginn und während einer Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Bei mit Linezolid behandelten Patienten wurde über Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet. In Fällen, bei denen das Ergebnis bekannt ist, stiegen die betreffenden hämatologischen Parameter nach Absetzen von Linezolid wieder auf die Ausgangswerte an. Das Risiko für die Auswirkungen scheint mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, haben möglicherweise ein höheres Risiko für Blutdyskrasien als jüngere Patienten.
Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz, ob unter Dialyse oder nicht, und bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Blutbildes empfohlen bei Patienten:

- mit einer vorbestehenden Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie.
- die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, welche den Hämoglobin-Spiegel senken, das Blutbild herabsetzen oder die Thrombozytenzahl oder -funktion nachteilig beeinflussen.
- mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung.
- deren Behandlung mehr als 10 – 14 Tage dauert.

Linezolid sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn eine engmaschige Überwachung der Hämoglobin-Spiegel, des Blutbildes und der Thrombozytenzahl möglich ist.

Tritt während einer Linezolid-Behandlung eine signifikante Myelosuppression auf, sollte die Behandlung abgebrochen werden, es sei denn, eine Fortsetzung ist unbedingt erforderlich; in diesem Fall sollten eine eingehende Überwachung des Blutbildes und geeignete Behandlungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Darüber hinaus wird empfohlen, das gesamte Blutbild (einschließlich Hämoglobin-Spiegel, Thrombozyten und Gesamt- und Differential-Leukozyten-Zahl) bei Patienten unter Linezolid wöchentlich, unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbildes zu überwachen.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid länger als die maximale empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, eine höhere Inzidenz von schwerwiegender Anämie berichtet. Bei diesen Patienten war häufiger eine Bluttransfusion notwendig. Auch seit der Markteinführung wurde über Fälle von Anämie berichtet, bei denen eine Bluttransfusion erforderlich war, wobei dies häufiger bei Patienten, die länger als 28 Tage mit Linezolid behandelt wurden, auftrat.

Seit der Markteinführung wurde über Fälle von sideroblastischer Anämie berichtet. Sofern der Anfangszeitpunkt der Anämie bekannt war, handelte es sich meistens um Patienten, die länger als 28 Tage mit Linezolid behandelt wurden. Nach Beendigung der Linezolid-Therapie bildete sich die Anämie bei den meisten Patienten mit oder ohne gezielte Behandlung vollständig oder teilweise zurück.

Veränderte Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit katheterassoziierter Gram-positiver Bakteriämie

In einer offenen Studie an schwer kranken Patienten mit Infektionen, bedingt durch intravaskuläre Katheter, wurde bei den mit Linezolid behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin behandelten Patienten eine erhöhte Mortalität 78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %) beobachtet.
Der wichtigste Faktor mit Auswirkung auf die Mortalitätsrate war der Gram-positive Infektionsstatus zu Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit Infektionen durch ausschließlich Gram-positive Erreger war die Mortalitätsrate in beiden Gruppen ähnlich (Odds Ratio: 0,96; 95 % Konfidenzintervall: 0,58 – 1,59), sie war jedoch im Linezolid-Arm bei Patienten mit einem anderen oder gar keinem Erreger zu Behandlungsbeginn (Odds Ratio: 2,48; 95 % Konfidenzintervall: 1,38 – 4,46) signifikant höher (p = 0,0162). Der Unterschied war während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation am größten. Im Linezolid-Arm kam es während der Studie bei einer größeren Anzahl von Patienten zu Infektionen mit Gram-negativen Erregern und Todesfällen aufgrund von Gram-negativ und polymikrobiell bedingten Infektionen. Daher sollte Linezolid bei Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut- und Weichteile, bei denen eine Co-Infektion mit Gram-negativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.1). In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Antibiotikabedingte Diarrhö und Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridioides difficile*-assoziierter Diarrhö, werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid, berichtet. Der Schweregrad kann von einer leichten Diarrhö bis zu einer lebensbedrohlichen Kolitis reichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn Patienten während oder nach einer Behandlung mit Linezolid an schweren Durchfällen leiden. Wenn eine antibiotikabedingte Diarrhö oder Kolitis vermutet oder bestätigt wird, müssen Antibiotika, einschließlich Linezolid, abgesetzt und unverzüglich geeignete therapeutische Maßnahmen initiiert werden. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind in solchen Fällen kontraindiziert.

Laktatazidose

Es liegen Berichte über das Auftreten von Laktatazidose unter der Anwendung von Linezolid vor.

Patienten, die während der Behandlung mit Linezolid Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose aufweisen, wie etwa wiederkehrende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, niedrige Bicarbonatspiegel oder Hyperventilation, sollten unverzüglich eine medizinische Beratung einholen. Falls eine Laktatazidose auftritt, müssen die Vorteile einer weiteren Anwendung von Linezolid gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.

Mitochondriale Dysfunktion

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Infolgedessen kann es zu Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Anämie und optische und periphere Neuropathie kommen; diese Ereignisse treten häufiger auf, wenn die Behandlung über 28 Tage hinausgeht.

Serotonin-Syndrom

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Opioiden, liegen Spontanmeldungen bezüglich eines Serotonin-Syndroms vor (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), es sei denn, die Koadministration von Linezolid und einem serotonergen Wirkstoff ist lebensnotwendig. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, müssen die Patienten sorgfältig im Hinblick auf Symptome eines Serotonin-Syndroms, wie kognitive Funktionsstörungen, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und Koordinationsstörungen, beobachtet werden. Wenn solche Symptome auftreten, muss der Arzt erwägen, eines der beiden oder beide Arzneimittel abzusetzen. Wenn das gleichzeitig verabreichte serotonerge Arzneimittel abgesetzt wird, können Entzugssymptome auftreten.

Rhabdomyolyse

Rhabdomyolyse wurde unter der Anwendung von Linezolid berichtet. Linezolid ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse mit Vorsicht anzuwenden. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Rhabdomyolyse beobachtet werden, ist Linezolid abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Hyponatriämie und SIADH

Bei einigen mit Linezolid behandelten Patienten wurden Hyponatriämie und/oder Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) beobachtet. Es wird empfohlen, den Serumnatriumspiegel bei Patienten mit einem Risiko für eine Hyponatriämie, wie z. B. ältere Patienten oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Natriumspiegel im Blut senken könnten (z. B. Thiaziddiuretika wie

Hydrochlorothiazid), regelmäßig zu überwachen.

Periphere und optische Neuropathie

Bei Patienten unter einer Behandlung mit Linezolid wurde über das Auftreten einer peripheren und optischen Neuropathie sowie einer optischen Neuritis, manchmal bis zum Verlust des Sehvermögens, berichtet, insbesondere wenn sie länger als die empfohlene maximale Anwendungsdauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Es sollte allen Patienten nahegelegt werden, Symptome einer Sehverschlechterung, wie etwa Veränderungen der Sehschärfe und der Farbenwahrnehmung, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldstörungen, zu melden. In solchen Fällen ist eine unverzügliche Untersuchung notwendig, gegebenenfalls sollte eine Überweisung an einen Augenarzt erfolgen. Wenn Patienten länger als die empfohlenen 28 Tage mit Linezolid behandelt werden, sollte ihre Sehfunktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Beim Auftreten einer peripheren oder optischen Neuropathie sollte die Behandlung mit Linezolid nur weitergeführt werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Wenn Linezolid Patienten verabreicht wird, die antimykobakterielle Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, kann es zu einem erhöhten Risiko für Neuropathien kommen.

Konvulsionen

Unter einer Behandlung mit Linezolid wurde über das Auftreten von Konvulsionen berichtet. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für Krampfanfälle.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt über bereits früher aufgetretene Krampfanfälle zu informieren.

Monoaminooxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminooxidase (MAO-Hemmer); bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Interaktionsstudien und zur Sicherheit von Linezolid vor, wenn es bei Patienten angewendet wurde, die aufgrund einer Grunderkrankung und/oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Daher wird die Anwendung von Linezolid unter diesen Umständen nicht empfohlen, es sei denn, eine engmaschige Beobachtung und Überwachung des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Den Patienten soll geraten werden, keine großen Mengen an tyraminreichen Nahrungsmitteln zu sich zu nehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Superinfektion

Die Auswirkungen einer Linezolid-Behandlung auf die normale Flora wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem Überwuchern mit nichtempfindlichen Organismen führen. Zum Beispiel kam es in klinischen Studien bei etwa 3 % der Patienten unter der empfohlenen Linezolid-Dosierung zu einer arzneimittelbedingten Candidiasis. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Besondere Populationen

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

Es wird empfohlen, Linezolid an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur zu verabreichen, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Beeinträchtigung der Fertilität

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

Klinische Studien

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

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

Sonstige Bestandteile

Glucose

Jeder ml der Lösung enthält 45,7 mg Glucose (entsprechend 13,7 g/300 ml) . Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Glucoseintoleranz zu berücksichtigen.

Natrium

Jeder ml der Lösung enthält 0,38 mg (114 mg/300 ml) Natrium, entsprechend 0,02 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät zu berücksichtigen.

Linezolid Infusionslösung kann für die Anwendung mit natriumhaltigen Lösungen weiter zubereitet werden (siehe Abschnitte 4.2, 6.2 und 6.6). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge an Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht wird, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminooxidase-Hemmer

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

Mögliche Interaktionen, die zur Blutdruckerhöhung führen

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

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die möglichen Arzneistoff-Wechselwirkungen mit Dextromethorphan wurden an gesunden Freiwilligen untersucht. Die Probanden erhielten Dextromethorphan (zwei 20 mg-Dosen im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei normalen Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrung, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphorese, Hyperpyrexie) gesehen.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Linezolid und serotonergen Substanzen, einschließlich Antidepressiva wie z. B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Opioiden, wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und im Abschnitt 4.4 wird beschrieben, wie Patienten, bei denen eine gleichzeitige Behandlung mit Linezolid und serotonergen Arzneimitteln unbedingt notwendig ist, betreut werden müssen.

Gleichzeitige Anwendung mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Bei Probanden, die sowohl Linezolid als auch weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wur-

den keine signifikanten Auswirkungen auf den Blutdruck beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass es ausreicht, die exzessive Aufnahme von Nahrung und Getränken mit hohem Tyramin-Gehalt zu vermeiden (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, nicht destillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte wie z. B. Sojasauce).

Arzneimittel, die durch das Cytochrom-P450 metabolisiert werden

Linezolid wird durch das Cytochrom-P450 (CYP)-Enzym-System nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten humanen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Entsprechend induziert Linezolid bei Ratten nicht die P450-Isoenzyme. Daher sind mit Linezolid keine CYP-450-induzierten Arzneistoff-Wechselwirkungen zu erwarten.

Rifampicin

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

Warfarin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Linezolid bei Schwangeren liegen begrenzt Daten vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für den Menschen besteht ein mögliches Risiko.
Linezolid sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, d. h. nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

Daten aus tierexperimentellen Studien lassen vermuten, dass Linezolid und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen; dementsprechend sollte das Stillen vor Beginn und während der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien führte Linezolid zu einer verminderten Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten sollten gewarnt werden, dass unter einer Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Symptome einer Sehverschlechterung (wie in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen kein Fahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien auftraten, in denen mehr als 6.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen bis zu 28 Tage erhielten, wobei die Häufigkeit auf den Daten jeglicher Kausalität beruht.

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

Die am häufigsten berichteten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Etwa 3 % der Patienten beendeten die Behandlung wegen eines arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisses.
Zusätzliche Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung bekannt wurden, sind in der Tabelle enthalten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Linezolid-Behandlung mit folgenden Häufigkeiten beobachtet und 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).

Siehe Tabelle

Die folgenden Nebenwirkungen von Linezolid wurden in einzelnen Fällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Abdominalschmerzen, vorübergehende ischämische Attacken und Hypertonie.

Systemorganklasse	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	**Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Pilzinfektionen	Antibiotika-bedingte Kolitis, einschließlich Pseudomembranöse Kolitis*, Vaginitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie*, Anämie*†	Panzytopenie*, Leukopenie*, Neutropenie, Eosinophilie	Sideroblastische Anämie*	Myelosuppression*
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie	Laktatazidose*	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Konvulsionen*, Periphere Neuropathie*, Hypästhesie, Parästhesie		Serotonin-Syndrom**
Augenerkrankungen		Optische Neuropathie*, Verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeldstörungen*	optische Neuritis*, Sehverlust*, Änderungen der Sehschärfe und der Farbenwahrnehmung*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	**Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)		
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, Völlegefühl, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Oberflächliche Zahnverfärbung	
Leber- und Gallenerkrankungen	Abnormale Leberfunktionswerte, Erhöhung von ALT, AST oder alkalischer Phosphatase	Erhöhung des Gesamtbilirubins		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Hautauschlag	Angioödem, Urtikaria, bullöse Dermatitis, Dermatitis, Diaphorese	Toxisch epidermale Nekrolyse#, Stevens-Johnson-Syndrom#, Hypersensitivitätsvaskulitis	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rhabdomyolyse*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung von Blutharnstoffwerten	Nierenversagen, Polyurie, Erhöhung des Kreatinins		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, verstärkter Durst		
Untersuchungen	<u>Laborchemie:</u> Anstieg von LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder postprandialen Glucosespiegeln, Abnahme von Gesamtprotein, Albumin, Natrium oder Calcium, Anstieg oder Abnahme von Kalium oder Bicarbonat <u>Hämatologie:</u> Anstieg der Neutrophilen und Eosinophilen, Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozyten, Anstieg oder Abnahme der Thrombozyten oder Leukozyten	<u>Laborchemie:</u> Anstieg von Natrium oder Calcium, Abnahme der postprandialen Glucosespiegel, Anstieg oder Abnahme von Chloridspiegeln <u>Hämatologie:</u> Anstieg der Retikulozytenzahl, Abnahme der Neutrophilen		

* Siehe Abschnitt 4.4
** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5
\# Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“
† Siehe unten

† In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid bis zu 28 Tage lang verabreicht wurde, kam es bei 2,0 % der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit lebensbedrohlichen Infektionen und zugrundeliegenden Begleiterkrankungen kam es bei 2,5 % (33/1326) der Patienten, die Linezolid über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhielten, zu einer Anämie; dieser Prozentsatz betrug 12,3 % (53/430) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden. Der Anteil der Fälle

von arzneimittelbedingten, schwerwiegenden Anämien, die eine Bluttransfusion erforderten, betrug 9 % (3/33) bei Patienten, die bis zu 28 Tage lang mit Linezolid behandelt wurden, und 15 % (8/53) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien basierend auf mehr als 500 Kindern und Jugendlichen (Geburt bis 17 Jahre) liefern keine Hinweise auf ein unterschiedliches Sicherheitsprofil bei Kindern und Erwachsenen.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Allerdings kann die folgende Information nützlich sein:
Unterstützende Maßnahmen zusammen mit der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration sind empfehlenswert.
Etwa 30 % einer Linezolid-Dosis werden während einer Hämodialyse über 3 Stunden entfernt, es liegen aber keine Daten zur Entfernung von Linezolid mittels Peritonealdialyse oder Hämoperfusion vor. Die zwei Hauptmetaboliten von Linezolid werden teilweise auch durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen für eine Toxizität bei Ratten nach Linezolid-Dosen von 3000 mg/kg/Tag waren verminderte Aktivität und Ataxie, während es bei Hunden, die mit 2000 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu Erbrechen und Tremor kam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Antibiotika.
ATC-Code: J01XX08

Allgemeine Eigenschaften

Linezolid ist ein synthetischer, antibakterieller Wirkstoff, der zu einer neuen Gruppe antimikrobieller Substanzen gehört, den Oxazolidinonen. Linezolid besitzt *in-vitro* Aktivität gegenüber aeroben Gram-positiven Bakterien und anaeroben Mikroorganismen. Linezolid hemmt durch einen einzigartigen Wirkmechanismus selektiv die bakterielle Proteinsynthese. Es bindet spezifisch an einer Seite des Bakterien-Ribosoms (23S der 50S Untereinheit) und verhindert die Bildung eines funktionellen 70S Initiierungs-Komplexes; dieser stellt einen wesentlichen Bestandteil des Translationsvorgangs dar.

Der postantibiotische Effekt (PAE) *in vitro* von Linezolid beträgt für *Staphylococcus aureus* etwa 2 Stunden. Bei der Bestimmung in Tiermodellen beträgt der *in vivo* PAE 3,6 und 3,9 Stunden für *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. In den Tierstudien wurde als pharmakodynamische Schlüsselparameter für die Wirksamkeit jene Zeit angesehen, in der die Linezolid-Plasmaspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den jeweiligen Keim überschritten.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Linezolid festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Empfindlichkeit

Das Auftreten von Resistenzen kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung des Arzneimittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheint.

Kategorie
Empfindliche Erreger **Gram-positive Aerobier:** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Koagulase-negative Staphylokokken *Streptococcus agalactiae** Streptococcus *pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Gruppe C-Streptokokken Gruppe G-Streptokokken **Gram-positive Anaerobier:** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus*-Spezies
Resistente Erreger *Haemophilis influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria*-Spezies *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas*-Spezies

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

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

Resistenz

Kreuzresistenz
Der Wirkungsmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen. *In-vitro*-Studien mit klinischen Isolaten (einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Vancomycin-resistenter Enterokokken und Penicillin- und Erythromycin-resistenter Streptokokken) weisen darauf hin, dass Linezolid im Allgemeinen auch bei solchen Organismen wirksam ist, die gegenüber einer oder mehreren Antibiotikaklassen resistent sind.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid steht mit Punktmutationen an 23S rRNA im Zusammenhang.

Wie bei anderen Antibiotika wurde auch bei Linezolid eine zunehmende Verminderung der Empfindlichkeit beobachtet, wenn es bei Patienten mit schwer behandelbaren Infektionen und/oder über längere Zeiträume angewendet wurde. Eine Resistenz gegen Linezolid wurde für Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken berichtet. Diese stand generell im Zusammenhang mit einer längeren Therapiedauer und mit dem Vorhandensein von Prothesenmaterialien und nicht-drainierten Abszessen. Wenn antibiotikaresistente Organismen im Krankenhausbereich auftreten, ist die Einhaltung strikter Maßnahmen zur Infektionskontrolle unabdingbar.

Informationen aus klinischen Studien

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linezolid enthält hauptsächlich (s)-Linezolid, das biologisch wirksam ist und zu inaktiven Derivaten metabolisiert wird.

Resorption

Linezolid wird nach oraler Gabe rasch und weitgehend resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und i. v.-Dosierung in einer Crossover-Studie) ist vollständig (etwa 100 %).
Die Resorption wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst, die Resorption der oralen Suspension ist vergleichbar mit jener, die mit den Filmtabletten erreicht wird.

Nach zweimal täglicher i. v.-Gabe von 600 mg wurden für Linezolid im Plasma C_{max} und C_{min} (Mittelwert und [SD]) bis zum Steady-State mit 15,1 [2,5] mg/l bzw. 3,68 [2,68] mg/l bestimmt.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt im Durchschnitt ca. 40–50 Liter bei gesunden Erwachsenen und entspricht in etwa dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31 % und ist nicht konzentrationsabhängig.

Bei einer begrenzten Anzahl von Personen in Studien an Probanden wurden die Linezolid-Konzentrationen nach Mehrfachdosierung in verschiedenen Flüssigkeiten untersucht. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und Schweiß zum Plasma lag bei 1,2:1,0 bzw. 0,55:1,0. Das Verhältnis in der Epithelwandflüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge betrug 4,5:1,0 und 0,15:1,0, gemessen bei C_{max} im Steady-State.
In einer kleinen Studie an Probanden mit ventrikulär-peritonealen Shunts und praktisch nicht-entzündeten Meningen betrug das Verhältnis nach Mehrfachgabe von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zum Plasma bei der C_{max} 0,7:1,0.

Biotransformation

Linezolid wird hauptsächlich durch Oxidation des Morpholin-Ringes metabolisiert, was überwiegend zur Bildung von zwei inaktiven offenkettigen Carboxylsäure-Derivaten führt, dem Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) und dem Hydroxyethylglycin-Metabolit. Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586) ist der Hauptmetabolit beim Menschen; es wird angenommen, dass er durch einen nicht-enzymatischen Vorgang gebildet wird. Der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) kommt seltener vor. Andere, seltener vorkommende inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

Elimination

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

Die nicht-renale Clearance entspricht ungefähr 65 % der Gesamtclearance von Linezolid. Mit steigender Linezolid-Dosis wird ein geringer Anteil an nicht-linearer Clearance beobachtet. Dies beruht offensichtlich auf einer bei hohen Linezolid-Konzentrationen niedrigeren renalen und nicht-renalen Clearance. Der Unterschied in der Clearance ist jedoch gering und spiegelt sich nicht in der Eliminationshalbwertszeit wider.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung:
Im Plasma von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zeigte sich nach einer Einzelgabe von 600 mg Linezolid ein 7–8facher Anstieg der zwei Hauptmetaboliten im Plasma. Jedoch trat für die Ausgangssubstanz kein Anstieg der AUC auf. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid teilweise durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metabolien nach Einzeldosen von 600 mg nach der Dialyse immer noch beträchtlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen 21 regelmäßig hämodialysiert wurden, lagen die Spitzenplasmakonzentrationen beider Hauptmetaboliten nach mehrtägiger Dosierung beim 10fachen der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten. Die Spitzenplasmawerte von Linezolid waren nicht betroffen.

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

Leberfunktionsstörung:
Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh Klasse A oder B) die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 nicht verändert wird. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh Klasse C) wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht. Da Linezolid jedoch durch einen nicht-enzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist daher nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion zu einer signifikanten Veränderung der Metabolisierung führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (Alter < 18 Jahre):
Da die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) unzureichend sind, wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es sind weitere Studien notwendig, um sichere und wirksame Dosisempfehlungen festlegen zu können. In pharmakokinetischen Studien zeigte sich, dass die Linezolid-Clearance (auf Basis von kg Körpergewicht) nach Einzel- und Mehrfachgaben an Kinder (1 Woche bis 12 Jahre alt) bei Kindern und Jugendlichen größer war als bei Erwachsenen, jedoch mit zunehmendem Alter abnahm.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren ergab die tägliche Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden in etwa eine Exposition, die mit 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreicht wurde.

Bei Neugeborenen im Alter bis zu 1 Woche nimmt die systemische Linezolid-Clearance (auf Basis von kg Körpergewicht) in der ersten Lebenswoche rasch zu. Daher haben Neugeborene bei einer täglichen Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden die größte systemische Exposition am ersten Tag nach der Geburt. Es ist jedoch bei dieser Dosierung keine übermäßige Kumulation in der ersten Lebenswoche zu erwarten, da die Clearance in dieser Zeit rasch zunimmt.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt) war die Pharmakokinetik von Linezolid nach einer Gabe von 600 mg ähnlich wie bei Erwachsenen. Somit ist die Exposition bei Jugendlichen nach täglicher Verabreichung von 600 mg alle 12 Stunden ähnlich wie bei Erwachsenen nach Verabreichung der gleichen Dosis.

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

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber ist die Pharmakokinetik von Linezolid nicht signifikant verändert.

Frauen:
Frauen haben ein geringfügig niedrigeres Verteilungsvolumen als Männer, die durchschnittliche Clearance ist auf das Körpergewicht korrigiert um etwa 20 % reduziert. Die Plasmakonzentrationen liegen bei Frauen höher, was zum Teil auf Unterschiede im Körpergewicht zurückzuführen ist. Da sich allerdings die durchschnittliche Halbwertszeit für Linezolid bei Frauen und Männern nicht signifikant unterscheidet, ist nicht zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen signifikant über den als gut verträglich geltenden ansteigen. Daher sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Linezolid beeinträchtigte bei männlichen Ratten die Fertilität und Reproduktionsleistung bei annähernd humantherapeutischen Expositionen. Bei sexuell reifen Tieren waren diese Effekte reversibel. Allerdings waren bei juvenilen Tieren, die nahezu über die gesamte Zeit der Sexualentwicklung mit Linezolid behandelt wurden, diese Effekte nicht reversibel. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Tests eine abnorme Spermienmorphologie und eine epitheliale Zellhypertrophie und Hyperplasie in der Epididymis beobachtet. Linezolid schien die Reifung von Rattenspermatozoen zu beeinflussen. Eine zusätzliche Gabe von Testosteron zeigte keine Beeinflussung der Linezolid-vermittelten Wirkungen auf die Fertilität. Bei Hunden wurde nach einer Behandlungsdauer von einem Monat keine epididymale Hypertrophie beobachtet, obwohl Gewichtsveränderungen bei Prostata, Testes und Epididymis offensichtlich waren.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten zeigten bei Expositionen bis zum Vierfachen der humantherapeutischen Exposition keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Bei Mäusen waren diese Konzentrationen maternaltoxisch und wurden mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des Körpergewichtes bei den Föten und einer Verschlechterung der normalen genetischen Prädisposition für Brustbeinveränderungen im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde bei Expositionen, die niedriger als die humantherapeutischen Expositionen waren, eine gering-

fügige Toxizität bei den Muttertieren beobachtet.
Eine leichte fetale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichts der Föten und einer verringerten Ossifikation des Brustknochens manifestierte, wurde beobachtet. Es wurde festgestellt, dass die Zahl der überlebenden Nachkommen verringert und der Reifeprozess geringgradig verzögert war. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der 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 (klinische Anzeichen, reduzierte Gewichtszunahme und Futteraufnahme) kam. Diese Tierart reagiert bekanntlich empfindlich auf die Wirkungen von Antibiotika.

Linezolid und seine Metaboliten werden in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden; die beobachteten Konzentrationen lagen höher als die im mütterlichen Plasma.

Linezolid führte bei Ratten und Hunden zu einer reversiblen 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. Zum Nachweis einer Degeneration des Sehnervs wurde eine sensitive morphologische Evaluierung von perfusionsfixiertem Gewebe durchgeführt. Nach 6-monatiger Behandlung wurde eine geringfügige bis mäßige Degeneration des Sehnervs bei 2 von 3 männlichen Ratten nachgewiesen, ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel war jedoch wegen der akuten Art und asymmetrischen Verteilung des Ergebnisses nicht eindeutig feststellbar. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei Ratten berichteten, spontanen einseitigen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und ist möglicherweise als Verschlechterung einer häufig auftretenden Hintergrundveränderung zu betrachten.

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage von Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung und zur Genotoxizität, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die in den anderen Abschnitten der Fachinformation angeführten Informationen hinausgehen. Studien zur Kanzerogenität/Onkogenizität wurden im Hinblick auf die kurze Dosierungszeit und das Fehlen einer Genotoxizität nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Zu dieser Lösung sollten keine Zumischungen erfolgen. Wenn Linezolid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, sollte jedes Arzneimittel getrennt verabreicht werden, entsprechend den jeweiligen Anwendungshinweisen. Entsprechend sollte – falls der gleiche Zugang für mehrere Arzneimittel als sequenzielle Infusion verwendet wird – der Zugang vor und nach der Linezolid-Verabreichung mit einer kompatiblen Infusionslösung gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).
Es ist bekannt, dass Linezolid mit den folgenden Substanzen physikalisch inkompatibel ist: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidinisethionat, Erythromycinlactobionat, Phenytoin-Natrium und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde über 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, wenn das Öffnen nicht unter Bedingungen erfolgt, die das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließen können. Falls nicht sofort verwendet, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Lagerungsbedingungen und die Lagerungsdauer bis zur und während der Anwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Infusionsbeutel (freeflex): Bis zur Verwendung in der Originalverpackung (Überverpackung und Karton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Infusionsflasche (KabiPac): Bis zur Verwendung in der Originalverpackung (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 Kabi 2 mg/ml Infusionslösung wird verpackt in:

entweder

– gebrauchsfertige latexfreie Infusionsbeutel (freeflex) zur Einmalanwendung aus Mehrschicht-Polyolefinfilm in einem Überbeutel aus Laminat-Folie eingeschweißt (Polyester/Polypropylen Aluminiumfilm).

oder

– Low-density-Polyethylenflaschen (KabiPac) als Primärpackmittel, die mit einem Aufsatz verschlossen sind, der eine Gummischeibe enthält, um den Einstich durch eine Nadel zu ermöglichen.

Jeder Beutel/jede Flasche enthält 300 ml Lösung.

Packungsgrößen:
Polyolefin-Beutel (freeflex): 10, 30 oder 50 Infusionsbeutel.
Polyethylenflasche (KabiPac): 10, 30 oder 50 Flaschen (verpackt in einem Einzelkarton).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum Einmalgebrauch.

Polyolefin-Beutel (freeflex)
Entfernen Sie die Umhüllung nur zum sofortigen Gebrauch, dann drücken Sie den Beutel fest zusammen, um auf winzige undichte Stellen zu prüfen. Nicht anwenden, wenn der Beutel undicht ist, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann. Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Verwenden Sie diese Beutel nicht in seriellen Verbindungen. Teilweise aufgebrauchte Beutel dürfen nicht rekonnektiert werden.

Polyethylenflaschen (KabiPac)
Nur zum sofortigen Gebrauch aus dem Umkarton nehmen. Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.
Verwenden Sie diese Flaschen nicht in seriellen Verbindungen. Unverbrauchte Lösung oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu verwerfen.
Teilweise aufgebrauchte Flaschen dürfen nicht rekonnektiert werden.

Linezolid Kabi 2 mg/ml Infusionslösung ist mit folgenden Lösungen kompatibel:
– 50 mg/ml (5 %) Glucose i. v.,
– 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid i. v.,
– Ringer-Laktat-Lösung i. v. (Ringer-Laktat nach Hartmann)

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMER

90853.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Dezember 2014
Datum der Erteilung der Verlängerung:
11. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt