

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Linezolid STADA® 600 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 600 mg Linezolid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 3,339 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

Oblonge, bikonvexe, weiße bis fast weiße Filmtablette.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie/Ambulant erworbene Pneumonie

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

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

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Linezolid STADA® ist zur Behandlung von schweren Haut- und Weichteilinfektionen **nur dann** angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test ergeben hat, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Erreger verursacht ist.

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine begleitende Infektion durch gramnegative Erreger darf Linezolid nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

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

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Therapie kann mit Linezolid STADA® Filmtabletten begonnen werden.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen:

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

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

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

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

Die empfohlene Dosierung für die Filmtabletten beträgt:

Infektion	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	600 mg 2-mal täglich	10 bis 14 aufeinanderfolgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	600 mg 2-mal täglich	10 bis 14 aufeinanderfolgende Tage
Schwere Haut- und Weichteilinfektionen	600 mg 2-mal täglich	10 bis 14 aufeinanderfolgende Tage

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d.h.  $CL_{CR} < 30$  ml/min)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Auf Grund der unbekanntenen klinischen Bedeutung der bis zu 10-fach höheren Konzentration der beiden Hauptmetaboliten von Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte eine Behandlung mit Linezolid mit besonderer Vorsicht erfolgen und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

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

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

### Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Linezolid sollte oral 2-mal täglich angewendet werden.

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoauffektiver Psychose, akuten Verwirrtheitszuständen,
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten (Tryptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin) vasopressorische Mittel (z.B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z.B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Myelosuppression

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

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

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

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

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

Linezolid-Anwendung vollständig oder teilweise.

##### Veränderte Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit katheterassoziierter grampositiver Bakteriämie

In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit intravasalen, katheterassozierten Infektionen wurde im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Letalität bei den Patienten festgestellt, die mit Linezolid behandelt wurden (78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16,0%). Haupt Einflussfaktor der Letalität war der Status der Infektion mit grampositiven Erregern zu Studienbeginn. Bei denjenigen Patienten mit ausschließlich grampositiven Erregern waren die Letalitätsraten vergleichbar (Odds-Ratio 0,96; 95%-KI: 0,58 bis 1,59). Im Linezolid-Arm waren sie jedoch signifikant höher ( $p = 0,0162$ ) bei den Patienten, bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger identifiziert worden waren (Odds-Ratio 2,48; 95%-KI: 1,38 bis 4,46). Die größten Unterschiede traten während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auf. Im Verlauf der Studie wurden bei mehr Patienten im Linezolid-Arm gramnegative Erreger nachgewiesen und mehr Patienten verstarben an Infektionen durch gramnegative Erreger oder an Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Infektion durch gramnegative Erreger nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.1). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

##### Antibiotikaassoziierte Diarrhö und Kolitis

Pseudomembranöse Kolitis wurde unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit Diarrhö nach der Anwendung jeglicher antibakterieller Wirkstoffe zu berücksichtigen. Wenn eine antibiotikaassoziierte Diarrhö oder eine antibiotikaassoziierte Kolitis vermutet oder bestätigt wird, sollten die laufende Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid, abgebrochen und umgehend entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

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

##### Laktatazidose

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

##### Eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Mitochondrien

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

##### Serotonin-Syndrom

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

##### Periphere und optische Neuropathie

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

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

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

Bei Patienten, die momentan oder vor Kurzem antimykobakterielle Arzneimittel zur

Therapie einer Tuberkulose angewendet haben, kann es unter Linezolid zu einem erhöhten Neuropathie-Risiko kommen.

#### Krampfanfälle

Es wurde berichtet, dass bei Patienten unter der Behandlung mit Linezolid Krampfanfälle aufgetreten sind. In den meisten dieser Fälle lagen in der Anamnese epileptische Anfälle oder Risikofaktoren für epileptische Anfälle vor. Die Patienten müssen angehalten werden, Ihren Arzt über epileptische Anfälle in der Vorgeschichte zu informieren.

#### Monoaminoxidase-Hemmer

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

#### Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

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

#### Superinfektionen

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

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

#### Spezielle Patientenpopulationen

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

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

#### Einschränkung der Fertilität

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

#### Klinische Studien

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Natrium  
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Monoaminoxidase-Hemmer

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

#### Mögliche Wechselwirkungen, die eine Blutdruckerhöhung bewirken können

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

#### Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die potenzielle Arzneimittelwechselwirkung mit Dextromethorphan wurde an gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten Dextromethorphan (2 × 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrtheit, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) beobachtet.

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

Im klinischen Einsatz von Linezolid zusammen mit serotonergen Wirkstoffen ein-

schließlich Antidepressiva, wie z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs), wurde das Auftreten eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Während diese Komedikation eigentlich kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), wird die Überwachung von Patienten, bei denen eine Komedikation mit Linezolid und serotonergen Wirkstoffen lebensnotwendig ist, im Abschnitt 4.4 beschrieben.

#### Gleichzeitige Anwendung mit Nahrungsmitteln, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen

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

#### Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

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

#### Rifampicin

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

#### Warfarin

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

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

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

**Stillzeit**

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

**Fertilität**

Linezolid verminderte die Fertilität und das Reproduktionsverhalten von männlichen Ratten bei Plasmaspiegeln, die auch beim Menschen erwartet werden. Hunde, die über einen Monat behandelt wurden, entwickelten Veränderungen des Gewichts von Prostata, Hoden und Nebenhoden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen haben.

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

Die Patienten sollten gewarnt werden, dass unter der Linezolid-Behandlung möglicher-

weise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitt 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien, in denen mehr als 2.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Dosierungen Linezolid über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben, mit einer Häufigkeit von 0,1% aufgetreten sind oder als schwerwiegend eingestuft wurden.

Nebenwirkungen traten bei ca. 22% der Patienten auf; am häufigsten waren Kopfschmerzen (2,1%), Diarrhö (4,2%), Übelkeit (3,3%) und Candidiasis (insbesondere orale [0,8%] und vaginale [1,1%] Candidiasis, siehe folgende Aufstellung).

Die am häufigsten berichteten arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbre-

chen. Ca. 3% der Patienten beendeten wegen einer arzneimittelassoziierten Nebenwirkung die Behandlung.

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

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

Siehe Tabelle

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

Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen	Vaginitis			antibiotikaassoziierte Kolitis einschließlich pseudomembranöse Kolitis*
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozytopenie*, Eosinophilie			Myelosuppression*, Panzytopenie*, Anämie*, sideroblastische Anämie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					Anaphylaxie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					Laktatazidose*, Hyponatriämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack)	Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin-Syndrom**, Krampfanfälle*, periphere Neuropathie*
<b>Augenerkrankungen</b>		verschwommenes Sehen*			optische Neuropathie*, optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe* oder des Farbsehens*, Gesichtsfeldausfälle*
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Tinnitus			
<b>Erkrankungen des Herzens</b>			Arrhythmie (Tachykardie)		
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie, Phlebitis, Thrombophlebitis	transiente ischämische Attacken		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis, Gastritis, lokalisierte oder allgemeine Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung			superfizielle Zahnverfärbungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	veränderte Leberfunktionstests; erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	erhöhtes Gesamtbilirubin			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis, Pruritus, Hautausschlag			bullöse Hauterkrankungen, wie beispielsweise Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse, Angioödem, Alopezie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	erhöhte Blutharnstoffwerte	Polyurie, erhöhte Kreatininwerte	Nierenversagen		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		vulvovaginale Störungen			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, vermehrter Durst, lokalisierte Schmerzen			
<b>Untersuchungen</b>	Chemie: erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern); vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat  Hämatologie: erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl; reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl; erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen	Chemie: erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid  Hämatologie: erhöhte Retikulozytenzahl; reduzierte Neutrophilenzahl			

\* Siehe Abschnitt 4.4

\*\* Siehe Abschnitt 4.3 und 4.5

† Siehe unten

† In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über bis zu 28 Tage gegeben wurde, kam es bei weniger als 0,1% der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und Begleiterkrankungen betrug der Anteil der Patienten, denen Linezolid über einen Zeitraum von ≤28 Tagen gegeben wurde und die eine Anämie entwickelten 2,5% (33/1326) im Vergleich zu 12,3% (53/430) bei einer Behandlungsdauer über 28 Tage. Bei den Patienten, die über einen Zeitraum von ≤28 Tagen behandelt wurden, betrug der Anteil arzneimittelbedingter schwerer transfusionspflichtiger Anämien 9% (3/33), und bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden, 15% (8/53).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien bei mehr als 500 Kindern und Jugendlichen (Alter bis zu 17 Jahren) haben keine Hinweise darauf erbracht, dass sich bei Linezolid das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen von dem bei Erwachsenen unterscheidet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:

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

Toxizitätszeichen waren nach Dosierungen von 3.000 mg/kg/Tag Linezolid bei Ratten

verminderte Aktivität und Ataxie, während Hunde, die mit 2.000 mg/kg/Tag behandelt wurden, Erbrechen und Tremor zeigten.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### *Allgemeine Eigenschaften*

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

Der *in vitro* postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid betrug für *Staphylococcus aureus* ca. 2 Stunden. Beim Tiermodell zeig-

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

**Breakpoints**

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

Unabhängig von den Spezies liegen die allgemeinen MHK-Breakpoints für empfindlich bei ≤2 mg/l und für resistent bei >4 mg/l. Die von den Erregern unabhängigen Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Parametern bestimmt und sind unabhängig von der MHK einzelner Spezies. Sie sollten nur für die Erreger herangezogen werden, für die kein spezifischer Breakpoint festgelegt wurde, und nicht für die Spezies, für die ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird.

**Empfindlichkeit**

Das Auftreten von erworbenen Resistenzen kann sowohl geographisch als auch zeitlich für ausgewählte Spezies variieren, sodass die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation wünschenswert ist, besonders dann, wenn schwere Infektionen behandelt werden. Falls nötig, sollte der Rat eines Experten herangezogen werden, wenn die lokale Resistenzsituation den Nutzen des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

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

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

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

**Resistenz**

**Kreuzresistenz**

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

Unter der Therapie mit Linezolid kann es dennoch in seltenen Fällen zur Resistenz kommen, insbesondere nach langdauernder Therapie bei Enterokokken-Infektionen. Resistenz (MHK ≥8 mg/L) wird zumeist durch Punktmutationen in der zentralen Region der V-Schleife der 23S rRNS verursacht. Hierbei kommt es an einer bestimmten Position zu einem Nukleotidaustausch von Guanin durch Uracil. Die 23S rRNS liegt in verschiedener Anzahl von Allelen im Genom bei Bakterien vor, z.B. fünf Kopien in *Staphylococcus aureus*, vier in *Enterococcus faecalis* und sechs in *E. faecium*. Es besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl der mutierten Allele und der Höhe der MHK-Werte für Linezolid: *In-vitro*-Untersuchungen haben ergeben, dass bereits Mutationen in einem von sechs Allelen bei *E. faecium* und in zwei von vier Allelen bei *E. faecalis* zur Resistenz führen. Von Plasmid-vermittelter, durch das *cf*-Gen kodierter Resistenz wurde berichtet. Die Resistenz beruht auf einer Methylierung der 23S rRNS, wodurch die Affinität von Linezolid zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt ist. Bei chromosomalkodierter Resistenz besteht eine Kreuzresistenz von Linezolid mit den Antibiotika anderer Wirkstoffklassen derzeit praktisch nicht. Dem gegenüber vermittelt das *cf*-Gen auch eine Kreuzresistenz gegen Phenicolle, Linkosamide, Pleuromutiline und Streptogramin A.

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

**Informationen zu klinischen Studien**

**Studien bei Kindern**

In einer offenen Studie wurde bei Kindern bis zu einem Alter von 11 Jahren die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10–15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden) verglichen. Behan-

delt wurden Infektionen durch vermutete oder nachgewiesene resistente gram-positive Pathogene (einschließlich nosokomiale Pneumonie, komplizierte Infektionen der Haut und der Hautstruktur, auf Katheter zurückzuführende Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache und andere Infekte). Die klinischen Heilungsraten in der auswertbaren Population waren 89,3% (134/150) für Linezolid und 84,5% (60/71) für Vancomycin (95%-KI: -4,9, 14,6).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Linezolid STADA® enthält im Wesentlichen (S)-Linezolid als biologisch wirksame Substanz und wird zu inaktiven Derivaten metabolisiert.

**Resorption**

Linezolid wird nach oraler Gabe schnell und in großem Maße resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Dosierung erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Dosierung in einer Cross-over-Studie) ist vollständig (ca. 100%).

Die Resorption wird von Nahrungsmitteln nicht signifikant beeinflusst, und die Resorption der Suspension zum Einnehmen entspricht der, die mit Filmtabletten erreicht wird.

C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> von Linezolid im Plasma (Mittelwert [Standardabweichung]) im *Steady State* nach 2-mal täglicher Applikation von 600 mg intravenös wurden mit 15,1 [2,5] mg/l und 3,68 [2,68] mg/l bestimmt.

In einer anderen Studie mit oraler Gabe von 600 mg Linezolid 2-mal täglich bis zum *Steady State* wurde C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> mit 21,2 [5,8] mg/l und 6,15 [2,94] mg/l bestimmt. *Steady-State*-Bedingungen wurden am zweiten Tag der Applikation erreicht.

**Verteilung**

Das Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt bei gesunden Erwachsenen ca. 40 bis 50 Liter und entspricht damit ungefähr dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 31% und ist nicht konzentrationsabhängig.

Die Linezolid-Konzentration in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten ist an einer begrenzten Anzahl von Probanden nach Mehrfachgabe untersucht worden. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und im Schweiß zum Plasma lag bei 1,2 : 1,0 bzw. 0,55 : 1,0. Das Verhältnis für die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge betrug bei C<sub>max</sub> unter *Steady-State*-Bedingungen 4,5 : 1,0 bzw. 0,15 : 1,0.

Bei einer kleinen Probandenstudie mit ventrikuloperitonealen Shunts und nicht entzündlich veränderten Meningen betrug das Verhältnis nach Mehrfachgabe von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zum Plasma beim C<sub>max</sub> 0,7 : 1,0.

**Biotransformation**

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinringes metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Derivate der Carboxylsäure mit offenen Ringstrukturen entstehen; ein Aminoethoxyacetylensäure-Metabolit (PNU-142300) und ein Hydroxyethyl-

glycin-Metabolit (PNU-142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU 142586) stellt beim Menschen den Hauptmetabolit dar und man geht davon aus, dass er durch einen nicht enzymatischen Prozess gebildet wird. Der Aminoethoxyacetylsäure-Metabolit (PNU-142300) kommt seltener vor. Weitere, in geringem Umfang gebildete inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

#### Elimination

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

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

eine Einschränkung der Leberfunktion den Stoffwechsel signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

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

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

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

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

Nach Einmal- oder Mehrfachgabe von Linezolid kam es bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikuloperitonealen Shunts, die 10 mg Linezolid/kg entweder alle 12 oder alle 8 Stunden erhielten, zu unterschiedlichen Linezolid-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit. Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit weder dauerhaft erreicht noch konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid zur empirischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Infektionen des ZNS nicht empfohlen.

##### Ältere Menschen

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

##### Frauen

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

sind Anpassungen der Dosis nicht erforderlich.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der männlichen Ratte kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei Dosierungen, die ungefähr den beim Menschen erwartenden entsprachen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel.

Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, zeigte sich keine Normalisierung. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die unerwünschten Fertilitätswirkungen. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

Bei Reproduktionsstudien zur Toxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei einer Exposition bis zum Vierfachen der beim Menschen erwarteten.

Bei Mäusen allerdings waren die gleichen Linezolid-Konzentrationen für Muttertiere toxisch, mit Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm. Bei der Ratte wurde eine leichte Toxizität bei Muttertieren bei einer Exposition beobachtet, die niedriger lag als die beim Menschen erwartete. Eine leichte fetale Toxizität wurde beobachtet. Diese manifestierte sich als verringertes Körpergewicht des Feten, verminderte Verknöcherung der Brustbeine, höhere Sterblichkeit der Jungtiere und als leichte Reifungsverzögerung. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen kam es nur im maternal toxischen Bereich (mit klinischen Zeichen, verringerter Gewichts Zunahme und verminderter Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes; dies trat bei einer niedrigen Konzentration auf, die, auf Basis der AUC, dem 0,06-Fachen der beim Menschen erwarteten Konzentration entsprach. Bei dieser Tierspezies ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

Linezolid und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch von stillenden Ratten über; die dabei erreichten Konzentrationen lagen höher als die 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 KG/Tag eine leichte bis mäßige axonale Degeneration des Ischiasnervs beobachtet. Bei einer zwischenzeitlichen Nekropsie nach drei Monaten wurde auch bei einer männlichen Ratte eine leichte Degeneration des Ischiasnervs bei dieser Dosierung beobachtet. Um Hinweise auf eine Degeneration des Sehnervs zu finden, wurden empfindliche morphologische Untersuchungen an perfundiertem Gewebe vorgenommen. Nach 6 Monaten lag bei 2 von 3 männlichen Ratten eine leichte bis mäßige Degeneration des Sehnervs vor; aufgrund der akuten Natur dieser Befunde und ihrer asymmetrischen Verteilung war ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel jedoch fragwürdig. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei älteren Ratten spontan auftretenden, unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und stellt möglicherweise eine Verschlimmerung einer generellen Veränderung des Augenhintergrunds dar.

Die präklinischen Befunde, die auf Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe und Genotoxizität basieren, ergaben kein spezifisches Risiko für die Anwendung beim Menschen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Aufgrund der kurzen Anwendungsdauer und dem Fehlen einer Toxizität bei genetischen Studien wurden Untersuchungen zur Karzinogenität und Tumorbildung nicht durchgeführt.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Povidon K90, Magnesiumstearat (Ph.Eur).

Filmüberzug:

Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E 171), Talkum.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC-Aluminium Blister

Originalpackung mit 10 und 30 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

**8. Zulassungsnummer**

86421.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. März 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10. August 2018

**10. Stand der Information**

August 2018

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland**

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Linezolid in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Linezolid anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> °
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Nocardia asteroides</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°

**Von Natur aus resistente Spezies**

Alle Gram-negativen Mikroorganismen

**Andere Mikroorganismen**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydomphila* spp.

*Mycoplasma* spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin