

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Ascend 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Linezolid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige Filmtablette mit Prägung "LIN 600" auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Breite: $9,6 \pm 0,2$ mm

Länge: $18,6 \pm 0,2$ mm

Dicke: $6,8 \pm 0,2$ mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie

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

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

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie kann mit Linezolid Infusionslösung, Filmtabletten oder Suspension zum Einnehmen begonnen werden. Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn klinisch angezeigt. In solchen Fällen ist eine Dosisanpassung auf Grund der oralen Bioverfügbarkeit von Linezolid von ca. 100 % nicht erforderlich.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen

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

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

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurde 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 Dosisempfehlung für die Verwendung der Infusionslösung und der Filmtabletten/Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind identisch und im Folgenden wiedergegeben:

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

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

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Niereninsuffizienz

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

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

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Auf Grund der unbekannt klinischen Bedeutung der bis zu 10fach 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 Hämodialyse-Patienten nach der Dialyse angewendet werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem bestimmten Teil durch Hämodialyse entfernt; die Konzentration dieser Metabolite 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).

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 zweimal täglich angewendet werden.

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

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

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5-HT₁-Rezeptoragonisten (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 das Stillen vor Beginn der Therapie beendet werden und während der Therapie nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Eine Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) wurde bei einigen mit Linezolid behandelten Patienten berichtet. In Fällen, in denen das Behandlungsergebnis bekannt ist, stiegen nach der Behandlung mit Linezolid die Werte der hämatologischen Parameter wieder auf die Werte vor der Behandlung an. Das Risiko dieser Nebenwirkung scheint mit der Behandlungsdauer in Zusammenhang zu stehen. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, können ein höheres Risiko aufweisen, Blutdyskrasien zu entwickeln, als jüngere Patienten. Eine Thrombozytopenie kann bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion häufiger auftreten, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten unter Dialyse sind oder nicht. Daher wird eine genaue Überwachung des Blutbildes bei Patienten empfohlen, die eine bestehende Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie aufweisen; die eine gleichzeitige Behandlung erhalten, die die Hämoglobinwerte senkt, die Zahl der Blutzellen senkt, oder die Anzahl oder Funktion der Blutplättchen in unerwünschter Weise beeinflussen kann; mit schwerer Niereninsuffizienz; deren Therapie mehr als 10–14 Tage dauert. Linezolid sollte bei solchen Patienten nur dann angewendet werden, wenn die Hämoglobinwerte, das Blutbild und die Blutplättchenzahl genau kontrolliert werden können.

Wenn während der Therapie mit Linezolid eine signifikante Myelosuppression auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn es nicht als absolut notwendig erachtet wird, die Therapie fortzusetzen. In diesem Fall sollten eine intensive Überwachung des Blutbildes erfolgen und geeignete Behandlungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Zusätzlich wird empfohlen, bei Patienten, die Linezolid erhalten, das gesamte Blutbild (einschließlich der Hämoglobinwerte, der Blutplättchenzahl, und der Gesamt- und Differential-Leukozytenzahl) wöchentlich zu überwachen, und zwar unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbildes.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid über mehr als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen erhielten, eine höhere Inzidenz einer schwerwiegenden Anämie berichtet. Bei diesen Patienten war häufiger eine Bluttransfusion notwendig. Fälle einer Anämie, die eine Bluttransfusion erfordern, wurden auch nach Markteinführung berichtet, wobei mehr Fälle bei Patienten auftraten, die eine Therapie mit Linezolid über mehr als 28 Tage erhielten.

Nach Markteinführung wurden Fälle von sideroblastischer Anämie berichtet. In den Fällen bei denen der Zeitpunkt des Auftretens bekannt war, hatten die meisten Patienten die Linezolidtherapie

über mehr als 28 Tage erhalten. Mit oder ohne eine Therapie ihrer Anämie erholten sich die meisten Patienten gänzlich oder teilweise nach Beendigung der Linezolidgabe.

Veränderte Mortalität in einer klinischen Studie an Patienten mit Katheter-assoziiertes Gram-positiver Bakteriämie

In einer offenen Studie mit schwer kranken Patienten mit durch intravasale, Katheter-assoziierten Infektionen wurde bei mit Linezolid behandelten Patienten, im Vergleich zu mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin behandelten Patienten, eine erhöhte Mortalität beobachtet (78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)). Der Hauptfaktor, der die Mortalitätsrate beeinflusste, war der Gram-positive Infektionsstatus zu Behandlungsbeginn. Die Mortalitätsraten waren bei Patienten mit ausschließlich durch Gram-positive Organismen verursachten Infektionen ähnlich (Odds-Ratio 0,96; 95 % Konfidenzintervall: 0,58–1,59). In der Gruppe mit Linezolid waren sie jedoch bei Patienten signifikant höher ($p=0,0162$), bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Erreger identifiziert worden waren (Odds-Ratio 2,48; 95 % Konfidenzintervall: 1,38–4,46). Der größte Unterschied trat während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auf. Während der Studie wurden bei mehr Patienten im Linezolid-Arm Gram-negative Pathogene nachgewiesen und mehr Patienten starben an einer durch Gram-negative Erreger hervorgerufenen Infektion und an Mischinfektionen.

Daher sollte Linezolid bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigen Nachweis von oder Verdacht auf eine Koinfektion mit Gram-negativen Erregern nur dann angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.1). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen Gram-negative Organismen eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis und durch *Clostridium difficile* verursachter Diarrhö, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung nahezu aller Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Deren Schweregrad kann von leichter Diarrhö bis zu lebensbedrohlicher Kolitis reichen. Daher ist es wichtig, bei Patienten, die während und nach der Anwendung von Linezolid eine ernste Diarrhö entwickeln, diese Diagnose zu berücksichtigen. Wenn eine Antibiotika-bedingte Diarrhö oder Kolitis vermutet oder bestätigt wird, muss eine laufende Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Linezolid, abgebrochen werden, und es müssen sofort geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Substanzen, die die Peristaltik hemmen, sind in dieser Situation kontraindiziert.

Laktatazidose

In Zusammenhang mit der Anwendung von Linezolid wurde das Auftreten einer Laktatazidose beobachtet. Patienten, die während einer Therapie mit Linezolid Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose entwickeln, einschließlich rezidivierende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, erniedrigter Bicarbonat Spiegel oder Hyperventilation, müssen eine sofortige medizinische Behandlung erhalten. Wenn eine Laktatazidose auftritt, sind die Vorteile einer fortdauernden Anwendung von Linezolid gegen die möglichen Risiken abzuwägen.

Mitochondrien-Dysfunktion

Linezolid hemmt die Proteinsynthese in den Mitochondrien. Als Folge dieser Hemmung können Nebenwirkungen, wie Laktatazidose, Anämie und Neuropathie (optische und periphere) auftreten. Solche Nebenwirkungen sind häufiger, wenn das Arzneimittel länger als 28 Tage angewendet wird.

Serotonin-Syndrom

Es gibt spontane Berichte zum Auftreten eines Serotonin-Syndroms in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Linezolid und serotonergen Substanzen, einschließlich Antidepressiva wie selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs). Eine gleichzeitige Gabe von Linezolid und serotonergen Substanzen ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), außer eine gleichzeitige Anwendung von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen ist lebensnotwendig. In

diesen Fällen müssen die Patienten hinsichtlich der Anzeichen und der Symptome eines Serotonin-Syndroms, wie kognitiver Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination, genau beobachtet werden. Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, muss der Arzt das Absetzen einer oder beider Substanzen in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit dem serotonergen Wirkstoff, können Entzugssymptome auftreten.

Periphere und optische Neuropathie

Periphere Neuropathie sowie optische Neuropathie und optische Neuritis, manchmal bis hin zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei mit Linezolid behandelten Patienten berichtet; diese Berichte betrafen primär Patienten, die länger als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tage behandelt wurden.

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, Symptome einer Beeinträchtigung des Sehvermögens, wie Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, unscharfes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle, zu berichten. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung zu einem Augenarzt erfolgen. Wenn Patienten Linezolid länger als die empfohlenen 28 Tage einnehmen, sollte ihre Sehfunktion regelmäßig überwacht werden.

Wenn eine periphere oder optische Neuropathie auftritt, sollte die weitere Anwendung von Linezolid sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Es könnte ein erhöhtes Risiko einer Neuropathie bestehen, wenn Linezolid bei Patienten angewendet wird, die gegenwärtig oder vor kurzem antimykobakterielle Arzneimittel zur Behandlung einer Tuberkulose einnehmen bzw. eingenommen haben.

Krampfanfälle

Es wurde berichtet, dass bei mit Linezolid behandelten Patienten Krampfanfälle aufgetreten sind. In den meisten dieser Fälle lagen in der Anamnese Krampfanfälle oder Risikofaktoren für Krampfanfälle vor. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie eine Vorgeschichte von Krampfanfällen haben.

Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO); bei Dosierungen, die für die Antibiotika-Therapie angewendet werden, übt es jedoch keine antidepressive Wirkung aus. Es gibt sehr begrenzte Daten aus Wechselwirkungsstudien und zur Sicherheit von Linezolid bei Anwendung bei Patienten mit einer Grunderkrankung und/oder unter Begleitmedikation, die die Patienten einem Risiko durch eine MAO-Hemmung aussetzen könnten. Daher wird Linezolid zur Anwendung unter diesen Bedingungen nicht empfohlen, wenn keine genaue Beobachtung und Überwachung des Patienten möglich ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung zusammen mit tyraminreicher Nahrung

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

Superinfektion

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

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlichen Organismen führen. Zum Beispiel trat während klinischer Studien bei annähernd 3 % der Patienten, die die empfohlenen Dosen von Linezolid erhielten, eine arzneimittelbedingte Candidiasis auf. Sollte während der Therapie eine Superinfektion auftreten, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Spezielle Patientengruppen

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

Es wird empfohlen, dass Linezolid bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur dann angewendet wird, wenn der erwartete Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Einschränkung der Fertilität

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

Klinische Studien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid über eine Anwendungsdauer von 28 Tage hinaus wurden nicht untersucht. In kontrollierte klinische Studien wurden keine Patienten mit diabetischen Fußläsionen, Dekubitus oder ischämischen Läsionen, schweren Verbrennungen oder Gangrän eingeschlossen. Daher sind die Erfahrungen in der Anwendung von Linezolid bei der Behandlung dieser Erkrankungen begrenzt.

Linezolid Ascend enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO). 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 wird 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

Bei normotensiven gesunden Probanden verstärkte Linezolid die Blutdruckerhöhung, die durch Pseudoephedrin und Phenylpropanolaminhydrochlorid verursacht wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Linezolid mit entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu mittleren Anstiegen des systolischen Blutdrucks der Größenordnung 30–40 mm Hg, verglichen mit Anstiegen von 11–15 mm Hg mit Linezolid alleine, 14–18 mm Hg mit entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8–11 mm Hg mit Placebo. Bei hypertensiven Probanden wurden ähnliche Studien nicht durchgeführt. Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid wird empfohlen, vasopressiven Arzneimittel, einschließlich dopaminerger Substanzen, vorsichtig zu titrieren, um das erwünschte Ansprechen auf die Behandlung zu erzielen.

Mögliche serotonerge Wechselwirkungen

Die mögliche Wechselwirkung mit Dextromethorphan wurde an gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten Dextromethorphan (zwei Dosen zu 20 mg, im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten,

wurden keine Anzeichen des Serotonin-Syndroms (Verwirrtheit, Delirium, Ruhelosigkeit, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) beobachtet.

Erfahrungen nach der Markteinführung: Bei einem Patienten traten während der Einnahme von Linezolid und Dextromethorphan Serotonin-Syndrom-ähnliche Symptome auf, die bei Absetzen beider Substanzen wieder verschwanden.

Im klinischen Einsatz von Linezolid zusammen mit serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. 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 deutet darauf hin, dass es nur notwendig ist, die Aufnahme von übermäßigen Mengen an Nahrungsmitteln und Getränken mit einem hohen Tyramin-Gehalt (z. B. reifem Käse, Hefeextrakten, nicht destillierten alkoholischen Getränken und fermentierten Sojabohnenprodukten wie Sojasauce) zu vermeiden.

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird durch das P450 (CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert, und es hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher sind mit Linezolid keine CYP450-induzierten Wechselwirkungen zu erwarten.

Rifampicin

Der Effekt von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurde bei sechzehn erwachsenen, gesunden männlichen Probanden untersucht, denen 600 mg Linezolid zweimal täglich für 2,5 Tage mit und ohne 600 mg Rifampicin einmal täglich für 8 Tage verabreicht wurde. Rifampicin senkte dabei die C_{max} und die AUC von Linezolid im Mittel um 21 % (90 % CI: 15–27) bzw. 32 % (90 % CI: 27–37). Der Mechanismus sowie die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung sind unbekannt.

Warfarin

Wenn im Steady-State Warfarin zur Therapie mit Linezolid hinzugefügt wurde, gab es bei gleichzeitiger Anwendung eine 10 %-ige Reduktion der mittleren maximalen International Normalised Ratio (INR) mit einer 5 %-igen Reduktion der AUC-INR. Die Daten von Patienten, die Warfarin und Linezolid erhielten, reichen nicht aus, um die eventuelle klinische Bedeutung dieser Ergebnisse zu bestimmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen jeglicher Ursache mit ihrer Häufigkeit basierend auf den Daten aus klinischen Studien, in denen mehr als 2.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

Am häufigsten wurden Diarrhö (8,4 %), Kopfschmerzen (6,5 %), Übelkeit (6,3 %) und Erbrechen (4,0 %) berichtet.

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

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

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unter der Behandlung mit Linezolid beobachtet und mit den folgenden Häufigkeiten berichtet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse | Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) | Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|---|--|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Pilzinfektionen | Vaginitis | Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudo-membranöse Kolitis* | |

| Systemorganklasse | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|--|--------------------------------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie*† | Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozytopenie*, Eosinophilie | Panzytopenie* | Myelosuppression*, sideroblastische Anämie* |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Anaphylaxie |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Hyponatriämie | | Lactatazidose* |
| Psychiatrische Erkrankungen | Insomnie | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack), Schwindel | Krampfanfälle*, Hypoästhesie, Parästhesie | | Serotonin-Syndrom**, periphere Neuropathie* |
| Augenerkrankungen | | Verschwommenes Sehen* | Gesichtsfeldausfälle* | optische Neuropathie*, optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe* oder des Farbsehens* |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Tinnitus | | |
| Herzkrankungen | | Herzrhythmusstörung (Tachykardie) | | |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie | transitorische ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine Bauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie | Pankreatitis, Gastritis, aufgeblähter Bauch, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung | superfizielle Zahnverfärbungen | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | abnormaler Leberfunktionstest, erhöhte Werte von AST, ALT oder alkalischer Phosphatase | erhöhtes Gesamtbilirubin | | |

| Systemorganklasse | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|--|---|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Pruritus, Hautausschlag | Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis | | bullöse Hauterkrankungen, wie beispielsweise Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermale Nekrolyse, Angioödem, Alopezie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | erhöhte Blutharnstoffwerte | Nierenversagen, erhöhtes Kreatinin, Polyurie | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | vulvovaginale Störungen | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber, lokalisierte Schmerzen | Schüttelfrost, Müdigkeit, vermehrter Durst | | |

| Systemorganklasse | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|-----------------------|--|--|--------------------------------------|---|
| Untersuchungen | <u>Chemie</u> Erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern). Vermindertes Gesamtprotein, Albumin, Natrium oder Kalzium. Erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat. <u>Hämatologie</u> Erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl. Reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl. Erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahl | <u>Chemie</u> Erhöhtes Natrium oder Kalzium. Reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern) Erhöhtes oder reduziertes Chlorid <u>Hämatologie</u> Erhöhte Retikulozytenzahl. Reduzierte Neutrophilenzahl. | | |

* Siehe Abschnitt 4.4

** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

† Siehe unten

Die folgenden Nebenwirkungen auf Linezolid wurden in seltenen Fällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Bauchschmerzen, vorübergehende ischämische Attacken und Hypertonie.

† In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über einen Zeitraum bis zu 28 Tage gegeben wurde, kam es bei 2,0 % der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und zugrundeliegenden Begleiterkrankungen betrug der Anteil der Patienten, die bei Behandlung mit Linezolid über einen Zeitraum ≤ 28 Tage eine Anämie entwickelten, 2,5 % (33/1.326) verglichen mit 12,3 % (53/430) bei einer Behandlung sdauer > 28 Tage. Der Anteil an Fällen, die eine Arzneimittel-bezogene schwere Anämie berichteten und eine Bluttransfusion erforderten, betrug 9 % (3/33) bei Patienten, die ≤ 28 Tage behandelt wurden und 15 % (8/53) bei denen, die länger als 28 Tage behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Daten zur Unbedenklichkeit aus klinischen Studien basierend auf mehr als 500 Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis zu einem Alter von 17 Jahren) geben keinen Hinweis darauf, dass sich das Sicherheitsprofil von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen von demjenigen bei erwachsenen Patienten unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es wurden keine Fälle 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. Auch die zwei Hauptmetaboliten von Linezolid werden teilweise durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen der Toxizität 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 Gram-positive 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.

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

Grenzwerte

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

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

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

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

Während Linezolid *in vitro* eine gewisse Aktivität gegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* zeigt, gibt es keine ausreichenden Daten, um die klinische Wirksamkeit nachzuweisen.

Resistenz

Kreuzresistenz

Der Wirkmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Klassen von Antibiotika. *In vitro* Studien mit klinischen Isolaten (einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken,

Vancomycin-resistenter Enterokokken, und Penicillin- und Erythromycin-resistenter Streptokokken) zeigen, dass Linezolid üblicherweise wirksam ist gegen Organismen, die gegen eine oder mehrere andere Antibiotikaklassen resistent sind.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid steht in Zusammenhang mit Punktmutationen im Gen, das für die 23S-rRNA codiert.

Wie für andere Antibiotika dokumentiert, wurden auch unter Linezolid bei Anwendung an Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen und/oder über einen längeren Zeitraum eine Abnahmen der Empfindlichkeit beobachtet. Eine Resistenz gegenüber Linezolid wurde für Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Coagulase-negative Staphylokokken berichtet. Diese stand im Allgemeinen im Zusammenhang mit einem längeren Therapieverlauf und dem Vorhandensein von prothetischen Materialien oder nicht drainierten Abszessen. Beim Auftreten antibiotikaresistenter Organismen im Krankenhaus ist die Einhaltung strikter Maßnahmen zur Infektionskontrolle unabdingbar.

Informationen aus klinischen Studien

Studien bei Kindern und Jugendlichen

In einer offenen Studie bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von 11 Jahren wurde die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10–15 mg/kg alle 6–24 Stunden) verglichen, und zwar bei der Behandlung von Infektionen aufgrund von vermuteten oder bestätigten resistenten Gram-positiven Erregern (einschließlich nosokomialer Pneumonie, komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen, katheterbedingter Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache, und anderer Infektionen). Die klinischen Heilungsraten in der klinisch auswertbaren Population betrugen 89,3 % (134/150) für Linezolid bzw. 84,5 % (60/71) für Vancomycin (95 % CI: 4,9, 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linezolid Ascend enthält primär (S)-Linezolid, das biologisch aktiv ist und zu inaktiven Derivaten metabolisiert wird.

Resorption

Linezolid wird nach oraler Gabe schnell und in großem Maße resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Dosierung erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (bei oraler und intravenöser Dosierung in einer Crossover-Studie) ist vollständig (annähernd 100 %). Die Resorption wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst, und die Resorption aus der oralen Suspension ist ähnlich derjenigen, die mit den Filmtabletten erreicht wird.

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

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

Verteilung

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

In Studien mit einer begrenzten Anzahl von Probanden wurden die Konzentrationen von Linezolid nach Mehrfachdosierung in verschiedenen Flüssigkeiten bestimmt. Das Verhältnis von Linezolid in Speichel und Schweiß relativ zum Plasma betrug 1,2:1,0 bzw. 0,55:1,0. Bei Messung der C_{\max} im Steady State betrug das Verhältnis in Epithelwandflüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge 4,5:1,0 bzw. 0,15:1,0. Nach Mehrfachgabe von Linezolid in einer kleinen Studie mit Probanden mit ventrikulo-peritonealen Shunts und nicht entzündlich veränderten Meningen betrug das Verhältnis der Konzentration von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zu der im Plasma bei der C_{\max} 0,7:1,0.

Biotransformation

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholin-Rings metabolisiert, was hauptsächlich in der Bildung von zwei inaktiven offenkettigen Carboxylsäure-Derivaten resultiert; dem Aminoethoxyessigsäure-Metaboliten (PNU 142300) und dem Hydroxyethylglycin-Metaboliten (PNU 142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU 142586) ist der vorherrschende Metabolit beim Menschen, und es wird angenommen, dass er durch einen nicht-enzymatischen Prozess gebildet wird. Der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU 142300) kommt weniger häufig vor. Andere seltener vorkommende inaktive Metabolite wurden beschrieben.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion wird Linezolid unter Steady-State-Bedingungen primär als PNU 142586 (40 %), als Ausgangssubstanz (30 %) und PNU 142300 (10 %) in den Urin ausgeschieden. In den Fäzes wird praktisch keine Ausgangssubstanz gefunden, während annähernd 6 % bzw. 3 % jeder Dosis als PNU 142586 bzw. PNU 142300 erscheinen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Linezolid beträgt im Durchschnitt etwa 5–7 Stunden.

Die nicht-renale Clearance macht annähernd 65 % der Gesamt-Clearance von Linezolid aus. Mit steigenden Dosen von Linezolid wird ein geringer Grad einer Nicht-Linearität in der Clearance beobachtet. Dies scheint auf einer niedrigeren renalen und nicht-renalen Clearance bei höheren Konzentrationen von Linezolid zu beruhen. Der Unterschied in der Clearance ist jedoch gering und spiegelt sich nicht in der Eliminations-Halbwertszeit wider.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Nach Einzeldosen von 600 mg gab es eine 7–8-fache Zunahme der beiden Hauptmetaboliten von Linezolid im Plasma der Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d. h. Creatinin-Clearance < 30 ml/min). Es gab jedoch keine Veränderung der AUC der Ausgangssubstanz. Obwohl es eine gewisse Entfernung der Hauptmetabolite von Linezolid durch Hämodialyse gibt, waren die Plasmawerte der Metaboliten nach einer Einzeldosis von 600 mg nach der Dialyse noch immer beträchtlich höher als diejenigen, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßig ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet wurden.

Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen 21 eine regelmäßige Hämodialyse erhielten, lagen die Spitzen-Plasmakonzentrationen der beiden Hauptmetaboliten nach mehreren Tagen der Gabe von Linezolid etwa 10-fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Spitzen-Plasmawerte von Linezolid wurden nicht beeinflusst.

Die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen wurde nicht untersucht, da momentan nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit verfügbar sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberinsuffizienz

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU 142300 und PNU 142586 bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (d. h. Child-Pugh-Klasse A oder B) nicht verändert ist. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (d. h. Child-Pugh-Klasse C) wurde die Pharmakokinetik von Linezolid bisher nicht untersucht. Da Linezolid jedoch durch einen nicht-enzymatischen Prozess metabolisiert wird, wird nicht erwartet, dass eine Beeinträchtigung der Leberfunktion seinen Metabolismus signifikant ändert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Es gibt keine ausreichenden Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre alt). Daher wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Studien sind notwendig, um unbedenkliche und wirksame Dosierungsempfehlungen zu erstellen. Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass nach Einzel- und Mehrfachdosen bei Kindern (im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren), die (auf kg Körpergewicht basierende) Clearance von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen höher war als bei Erwachsenen, jedoch mit zunehmendem Alter abnahm.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren führte die Gabe von 10 mg/kg alle 8 Stunden täglich zu einer Exposition, die sich an die mit 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreichte Exposition annäherte.

Bei Neugeborenen im Alter bis zu 1 Woche stieg die (auf kg Körpergewicht basierende) systemische Clearance von Linezolid in der ersten Lebenswoche rasch an. Daher haben Neugeborene, denen 10 mg/kg alle 8 Stunden täglich gegeben werden, die höchste systemische Exposition am ersten Tag nach der Geburt. Eine übermäßige Akkumulation während der ersten Lebenswoche wird mit diesem Dosierungsregime jedoch nicht erwartet, da die Clearance während dieser Zeitspanne rasch zunimmt.

Bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren), war die Pharmakokinetik von Linezolid nach einer Dosis von 600 mg ähnlich der bei Erwachsenen. Daher haben Jugendliche, denen 600 mg alle 12 Stunden täglich verabreicht werden, eine ähnliche Exposition wie Erwachsenen, denen die gleiche Dosis gegeben wird.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikulo-peritonealen Shunts, denen 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 Stunden oder alle 8 Stunden gegeben wurde, wurden sowohl nach Einzel- als auch Mehrfachgaben von Linezolid variable Konzentrationen von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) beobachtet. Therapeutische Konzentrationen in der ZSF wurden nicht in konsistenter Weise erreicht oder aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid für die empirische Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Infektionen des Zentralnervensystems nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber nicht signifikant verändert.

Frauen

Frauen haben ein etwas geringeres Verteilungsvolumen als Männer. Die mittlere Clearance ist, korrigiert auf das Körpergewicht, um annähernd 20 % verringert. Die Plasmakonzentrationen sind bei Frauen höher. Dies kann teilweise auf die Unterschiede im Körpergewicht zurückgeführt werden. Da jedoch die mittlere Halbwertszeit von Linezolid bei Frauen und Männern nicht

signifikant unterschiedlich ist, ist nicht zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen bei Frauen wesentlich über diejenigen ansteigen, von denen bekannt ist, dass sie gut vertragen werden. Dosisanpassungen sind daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Linezolid führte bei männlichen Ratten zu einer Abnahme der Fertilität und der Reproduktionsleistung bei annähernd humantherapeutischen Expositionen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Effekte reversibel. Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, waren die Effekte jedoch nicht reversibel. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die durch Linezolid verursachten unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer über 1 Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei Expositionen bis zum 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition. Bei Mäusen waren diese Linezolid-Konzentrationen für Muttertiere toxisch und wurden mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfs, einer Verringerung des fötalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition für Veränderungen des Brustbeins im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde eine geringfügige maternale Toxizität beobachtet bei Expositionen, die niedriger waren als die humantherapeutischen Expositionen. Eine leichte fötale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichtes der Föten und einer verringerten Verknöcherung des Brustbeins zeigte, wurde beobachtet. Außerdem zeigten sich eine höhere Sterblichkeit und eine leichte Reifungsverzögerung der Jungtiere. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen kam es nur im maternal toxischen Bereich (mit klinischen Zeichen, verringerter Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fötalen 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 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 3 Monaten wurde bei dieser Dosierung auch bei einer männlichen Ratte eine leichte Degeneration des Ischiasnervs 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 wiederholter Verabreichung und zur 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

Vorverkleisterte Stärke, Mannitol (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Natriumstearylformurat

Filmüberzug

Hypromellose, Titandioxid, Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Linezolid Ascend 600 mg Filmtabletten sind erhältlich in Packungen mit

- PVC/PVDC-Blisterpackungen zu 10 Filmtabletten – Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten
- HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss – 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 oder 100 (Klinikpackung) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascend GmbH
c/o Pollux Business Center GmbH
Sebastian-Kneipp Straße 41
60439 Frankfurt am Main
Telefon (gebührenfrei): 0800 9929299

8. ZULASSUNGSNUMMER

99427.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.02.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig