Linezolid-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid-ratiopharm® 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Linezolid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 195,50 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, kapselförmige Filmtablette mit der einseitigen Prägung “600“. Auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe. Abmessungen: ungefähr 20 x 9 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie
Ambulant erworbene Pneumonie
Linezolid ist bei Erwachsenen 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 eine angemessene Therapie darstellt, sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter grampositiver Mikroorganismen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 für die empfindlichen 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 ist bei Erwachsenen 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 z. B. 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 dies klinisch angezeigt ist. Eine Dosisanpassung ist in solchen Fällen nicht erforderlich, da Linezolid eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 100 % aufweist.

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 Behandlung über mehr als 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 Dosierungsempfehlungen für die Infusionslösung sowie die Tabletten sind identisch und wie folgt:

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

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 Menschen
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

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

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

Da während einer 3-stündigen Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis 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 Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die sich einer Dialyse unterziehen, 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).

Leberfunktionseinschränkung
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.
Verabreichung: 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 Monoaminooxidase A oder B hemmt (z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid), einnehmen oder innerhalb der letzten 2 Wochen eingenommen haben, nicht angewendet werden.

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

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrtheitszuständen,
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT1-Rezeptor-Agonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatatoren, Pseudoephedrin und 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 und 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 – und bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie, Patienten unter Begleitmedikationen, die den Hämoglobinspiegel, die Zahl der Blutzellen, die Thrombozytenzahl oder -funktion mindern können, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung 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 wird nur empfohlen, wenn die Hämoglobinwerte, das Blutbild und die 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 Blutbilds erfolgen und ein geeigneter Maßnahmenplan festgelegt werden.

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

In Compassionate-Use-Studien wurde bei 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 Katheter-assoziierter grampositiver Bakteriämie

In einer offenen Studie bei schwerkranken Patienten mit intravasalen, Katheter-assoziierten 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 %]). Den größten Einfluss auf die Letalitätsrate hatte 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 bei den Patienten signifikant höher (p = 0,0162), 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.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

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

Laktatazidose

Bei Anwendung von Linezolid wurde das Auftreten einer Laktatazidose beobachtet. Patienten, bei denen sich unter Linezolid Anzeichen oder 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) und Opioiden, wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die Koadministration von Linezolid und einem serotonergen Wirkstoff ist daher kontraindiziert, mit Ausnahme der Fälle, in denen die Anwendung von Linezolid und die gleichzeitige Gabe eines serotonergen Wirkstoffs lebensnotwendig sind (siehe Abschnitt 4.3). In diesen Fällen sollten derartige Patienten engmaschig in Hinblick auf Anzeichen oder Symptome eines Serotonin-Syndroms (z. B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und mangelhafte Koordination) überwacht werden. Beim Auftreten derartiger Anzeichen oder Symptome sollte der Arzt das Absetzen eines oder beider Wirkstoffe in Betracht ziehen. Beim Abbruch der Begleittherapie mit dem serotonergen Wirkstoff sind Entzugssymptome möglich.

Rhabdomyolyse

Rhabdomyolyse wurde unter der Anwendung von Linezolid berichtet. Linezolid sollte bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse mit Vorsicht angewendet werden. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Rhabdomyolyse beobachtet werden, sollte Linezolid abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Hyponatriämie und SIADH

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

Periphere und optische Neuropathie

Periphere Neuropathie und/oder optische Neuropathie und optische Neuritis, 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 z. B. 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 Neuropathierisiko 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.

Monoaminooxidase-Hemmer
Bei Linezolid handelt es sich um einen reversiblen, nichtselektiven Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer; bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und zur Sicherheit von Linezolid für Patienten vor, die aufgrund einer Grunderkrankung und/oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb wird 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 Dosen von Linezolid erhielten, während der klinischen Prüfungen eine arzneimittelbedingte Candidiasis. Bei Auftreten einer Superinfektion während der Behandlung müssen entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

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

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

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

Klinische Studien
Für eine Therapiedauer von mehr als 28 Tagen wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht.

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

Sonstige Bestandteile
Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Monoaminooxidase-Hemmer
Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminooxidase-Hemmer. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelinteraktionen und zur Sicherheit von Linezolid bei Begleitmedikationen vor, bei denen eine Monoaminooxidase-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
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 durch Linezolid alleine, 14 bis 18 mmHg durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8 bis 11 mmHg durch 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 (zweimal 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrtheit, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphorese und Hyperpyrexie) beobachtet.

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

Im klinischen Einsatz von Linezolid zusammen mit serotonergen Wirkstoffen einschließlich Antidepressiva, wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Opioiden, wurde das Auftreten eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Daher wird, auch wenn diese Komedikation eigentlich kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), 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 erforderlich ist, übermäßige Mengen solcher Nahrungsmittel und Getränke zu vermeiden, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, nicht destillierte alkoholische Getränke oder fermentierte Sojabohnenprodukte wie z. B. Sojasoße).

Arzneimittel, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und 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 Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-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 die AUC von Linezolid um durchschnittlich 21 % (90 %-KI:15 bis 27) bzw. 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

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

Linezolid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig, 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 das Stillen vor Beginn der Therapie beendet und 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 der Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Sehstörungen (wie in Abschnitt 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen jeglicher Ursache mit ihrer Häufigkeit basierend auf den Daten aus klinischen Studien, in denen mehr als 6 000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosen über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

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

Zusätzliche Nebenwirkungen, die aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der Tabelle enthalten.

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

Organsystem	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Sehr selten (< 1/10 000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen	Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschl. pseudomembranöse Kolitis*, Vaginitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie*, Anämie*†	Panzytopenie*, Leukopenie*, Neutropenie, Eosinophilie	sideroblastische Anämie*		Myelosuppression*
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie	Laktatazidose*		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Krampfanfälle*, periphere Neuropathie*, Hypästhesie, Parästhesie			Serotonin-Syndrom**
Augenerkrankungen		Optische Neuropathie*, verschwommenes Sehen*	Gesichtsfeldausfälle*		Optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe*, oder des Farbsehens*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herzerkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)			

Gefäßerkrankungen	Hypertonie	transiente ischämische Attacken, Phlebitis, Thrombophlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, lokalisierte oder allgemeine Abdominalschmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Pankreatitis, Gastritis, Völlegefühl, Mundtrockenheit, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung	Superfizielle Zahnverfärbungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	veränderte Leberfunktionstests; erhöhte AST, ALT oder alkalische Phosphatase	Erhöhtes Gesamtbilirubin			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Urtikaria, bullöse Dermatitis, Dermatitis, Diaphorese	toxisch epidermale Nekrolyse[#], Stevens-Johnson-Syndrom[#], Hypersensitivitätsvaskulitis		Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rhabdomyolyse*		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhte Blutharnstoffwerte	Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte, Polyurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost, Müdigkeit, vermehrter Durst			
Untersuchungen	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;	Chemie: erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid Hämatologie: erhöhte Retikulozytenzahl; reduzierte Neutrophilenzahl			

	erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen				

* Siehe Abschnitt 4.4

** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

† Siehe unten

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

† In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über 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 Begleiterkrankungen betrug der Anteil der Patienten, denen Linezolid über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen gegeben wurde und die eine Anämie entwickelten 2,5 % (33/1 326) im Vergleich zu 12,3 % (53/430) bei einer Behandlungsdauer > 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 pädiatrischen Patienten (im Alter von 0 bis zu 17 Jahre) haben keine Hinweise darauf erbracht, dass sich bei Linezolid das Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischen Patienten 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 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 während einer 3-stündigen Hämodialyse entfernt; es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämoperfusion vor. Auch die zwei Hauptmetaboliten des Linezolids werden teilweise durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen der Toxizität bei Ratten waren nach Dosierungen von 3.000 mg/kg/Tag Linezolid 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: Andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX08

Allgemeine Eigenschaften

Bei Linezolid handelt es sich um einen synthetischen antibakteriellen Wirkstoff, der zu einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidinonen, gehört. Der Wirkstoff 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.

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 Keims überschreitet.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

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

Empfindlichkeit

Das Auftreten von 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.

Resistenzlage in Europa (Resistenzlage in Deutschland siehe Anlage)

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

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

Auch wenn Linezolid *in vitro* einige Aktivität gegen *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* aufweist, liegen zu wenig 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.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid ist mit Punktmutationen in der 23S-rRNA verbunden.

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 Prothesematerialien, die nicht entfernt wurden, oder bei nicht drainierten Abszessen auf. Beim Auftreten von antibiotikaresistenten Erregern im Krankenhaus ist die Einhaltung strikter Maßnahmen zur Infektionskontrolle unabdingbar.

Informationen aus klinischen Studien

Studien bei Kindern und Jugendlichen:
In einer offenen Studie wurde bei Kindern im Alter von 0 bis 11 Jahren die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10 – 15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden) verglichen. Behandelt wurden Infektionen durch vermutete oder nachgewiesene resistente grampositive 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-ratiopharm enthält im Wesentlichen (S)-Linezolid als biologisch aktiven Wirkstoff 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 Dosisgabe 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 einer Filmtablette erreicht wird.
C_{max} und C_{min} von Linezolid (Mittelwert [Standardabweichung]) im *Steady State* nach 2-mal täglicher Applikation von 600 mg intravenös 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 2-mal täglich bis zum *Steady state* wurden C_{max} und C_{min} 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 wurde an einer begrenzten Anzahl von Probanden nach Mehrfachgabe untersucht. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und im Schweiß zum Plasma lag bei 1,2 zu 1,0 bzw. 0,55 zu 1,0. Das Verhältnis für die die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und die Alveolarzellen der Lunge betrug bei C_{max} unter *Steady-State*-Bedingungen 4,5 zu 1,0 bzw. 0,15 zu 1,0.

Bei einer kleinen Probandenstudie mit ventrikulo-peritonealen Shunts und nicht entzündlich veränderten Meningen betrug das Verhältnis nach Mehrfachgabe von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zum Plasma beim C_{max} 0,7 zu 1,0.

Biotransformation
Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinrings metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Derivate der Carboxylsäure mit offenen Ringstrukturen entstehen; ein Aminoethoxyacetylsäure-Metabolit (PNU-142300) und ein Hydroxyethylglycin-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 unveränderter Wirkstoff (30 %) und als PNU-142300 (10 %) ausgeschieden. Praktisch kein unveränderter Wirkstoff erscheint in den Fäzes, wohingegen 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 wird mit steigenden Dosierungen von Linezolid eine Nicht-Linearität der Clearance beobachtet. 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 scheinbaren Eliminationshalbwertszeit widerspiegelt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 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 aber 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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionseinschränkung

Limitierte Daten weisen darauf hin, dass die pharmakokinetischen Parameter von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh A oder B) unverändert bleiben. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Da Linezolid jedoch 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) sind nicht ausreichend, weshalb die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird (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 Linezolid alle 8 Stunden täglich zu einer Exposition, die in etwa der nach 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen entspricht.

Bei bis zu eine 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 diesem Dosierungsschema in der ersten Lebenswoche nicht zu erwarten, da sich die Clearance in dieser Zeit schnell erhöht.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) 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 pädiatrischen Patienten mit ventrikulo-peritonealen Shunts, die 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 oder alle 8 Stunden erhielten, zu unterschiedlichen Linezolid-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit. Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit weder durchgängig erreicht noch konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid zur empirischen Behandlung von pädiatrischen Patienten 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 geringfügig 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 im 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

Linezolid führte bei männlichen Ratten zu einer Abnahme der Fertilität und der Reproduktionsleistung bei annähernd humantherapeutischen Expositionen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen 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 Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem 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 einer 4-fachen bzw. äquivalenten humantherapeutischen Exposition. Bei Mäusen waren diese Linezolid-Konzentrationen maternaltoxisch 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 gegenüber 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 Körpergewichts der Föten, einer verringerten Verknöcherung der Brustbeine, einer höheren Sterblichkeit und einer leichten Reifungsverzögerung der Jungtiere zeigte, wurde beobachtet. 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 maternaltoxischen Bereich (mit klinischen Zeichen, verringerter Gewichtszunahme und verminderter Nahrungsaufnahme) zu einer Verringerung des fötalen Körpergewichtes; dies trat bei einer niedrigen Exposition auf, die auf Basis der AUC dem 0,06-Fachen der beim Menschen erwarteten Exposition entsprach. Bei dieser Tierspezies ist bekannt, dass sie sehr empfindlich auf die Auswirkungen von Antibiotika reagiert.

Linezolid und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch von säugenden Ratten über; die dabei gemessenen 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/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 konventionellen 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 Genotoxizität wurden Untersuchungen zur Karzinogenität und Tumorbildung nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Crospovidon (E 1202)
Hyprolose (E 463)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug
Hypromellose (E 464)
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 10 und 30 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

90497.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand Mai 2025) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Corynebacterium jeikeium°

Enterococcus faecalis
*Enterococcus faecium**
Nocardia asteroides°
Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)*
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*° (Streptokokken der Gruppen C & G)
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Anaerobe Mikroorganismen
Peptostreptococcus spp.°
Von Natur aus resistente Spezies
Alle Gram-negativen Mikroorganismen
Andere Mikroorganismen
Chlamydia 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.