

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Linezolid-ratiopharm® 2 mg/ml  
Infusionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Linezolid.  
Ein 300 ml-Beutel Infusionslösung enthält 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Infusionslösung enthält 45,7 mg Glucose (entspricht 13,7 g pro 300 ml).  
1 ml Infusionslösung enthält 0,0165 mmol (0,38 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Klare Lösung ohne sichtbare Partikel.

pH-Wert: 4,6–5,0

Osmolalität: 270–330 mOsmol/kg

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Nosokomiale Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonie.

**Linezolid-ratiopharm®** ist zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie und nosokomialer Pneumonie angezeigt, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht ist. Um zu entscheiden, ob **Linezolid-ratiopharm®** eine angemessene Therapie darstellt, sind die Ergebnisse von mikrobiologischen Tests oder Informationen zur Prävalenz antibiotikaresistenter Gram-positiver Mikroorganismen zu berücksichtigen (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.

Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe (siehe Abschnitt 4.4).

**Linezolid-ratiopharm®** ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen nur dann angezeigt, wenn ein mikrobiologischer Test ergeben hat, dass die Infektion sicher durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht ist.

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

Eine Behandlung mit Linezolid ist nur im Klinikumfeld und nach Hinzuziehung eines entsprechenden Spezialisten, z. B. eines Mikrobiologen oder Infektiologen, einzuleiten.

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

**4.2 Dosierung,  
Art und Dauer der Anwendung**

**Linezolid-ratiopharm® 2 mg/ml Infusionslösung** kann als Initialtherapie angewendet werden. Initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelte Patienten können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn klinisch angezeigt. Eine Dosisanpassung ist hierbei nicht erforderlich, da die orale Bioverfügbarkeit von Linezolid annähernd 100 % beträgt.

Empfohlene Dosierung und Dauer der  
Anwendung bei Erwachsenen:

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

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

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Für längere Zeiträume als 28 Tage sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bisher nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Infektionen, die mit einer assoziierten Septikämie einhergehen, ist keine Dosiserhöhung oder Verlängerung der Therapie-dauer erforderlich.

Für die Infusionslösung gelten unten stehende Dosierungsempfehlungen:

**Kinder:**

Die vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) sind nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen festzulegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). So lange keine weiteren Daten vorliegen, wird deshalb die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

**Ältere Patienten:**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

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

**Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [ $CL_{CR}$ ]  $\leq 30$  ml/min):**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Auf Grund der unbekannten klinischen Bedeutung der bis zu 10-fach höheren Konzentration der beiden Hauptmetaboliten von Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Linezolid bei diesen Patienten nur unter besonderer Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen höher eingeschätzt wird als das theoretische Risiko.

Da bei einer 3-stündigen Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis entfernt werden, sollte Linezolid bei Hämodialyse-Patienten nach der Dialyse angewendet werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem gewissen Teil durch Hämodialyse entfernt; dennoch ist die Konzentration dieser Metabolite nach einer Dialyse noch sehr viel höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder gering- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz.

Daher ist Linezolid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die sich einer Dialyse unterziehen, nur unter besonderer Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen höher eingeschätzt wird als das theoretische Risiko.

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Linezolid bei Patienten, die sich einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) oder anderen Therapieoptionen für Nierenversagen außer Hämodialyse unterziehen.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, daher wird empfohlen, Linezolid bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen höher eingeschätzt wird als das theoretische Risiko (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung:

Die empfohlene Dosis Linezolid ist zweimal täglich intravenös zu verabreichen.

Art der Verabreichung: Intravenöse Anwendung.

Die Infusionslösung ist über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten zu verabreichen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Linezolid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Linezolid darf nicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel einnehmen oder innerhalb der letzten zwei Wochen eingenommen haben, die die Monoaminoxidase A

Infektionen	Dosierung	Behandlungsdauer
Nosokomiale Pneumonie	600 mg zweimal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	600 mg zweimal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage
Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe	600 mg zweimal täglich	10–14 aufeinanderfolgende Tage

oder B hemmen (z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid).

Linezolid darf nicht bei Patienten mit folgenden zugrunde liegenden Krankheitsbildern oder unter folgenden Begleitmedikationen angewendet werden, es sei denn, es sind Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und Kontrolle des Blutdrucks gegeben:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen.
- Patienten, die eins der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten (Triptane), 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, daher muss vor und während der Behandlung mit Linezolid das Stillen unterbrochen 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) beobachtet. In den Fällen, in denen der weitere Verlauf bekannt ist, stiegen die betroffenen hämatologischen Parameter nach Absetzen von Linezolid wieder auf die Höhe der Ausgangswerte an. Das Risiko für diese Effekte scheint mit der Behandlungsdauer in Zusammenhang zu stehen. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für Blutwertveränderungen als jüngere Patienten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz – ob mit oder ohne Dialyse – kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Bei folgenden Patientengruppen wird deshalb eine engmaschige Überwachung des Blutbilds empfohlen:

- Patienten mit vorbestehender Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie
- Patienten unter Begleitmedikationen, die die Hämoglobinkonzentration oder Blutzellzahl verringern oder die Thrombozytenzahl oder -funktion beeinträchtigen können
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz
- Patienten, die seit mehr als 10–14 Tagen behandelt werden

Linezolid ist bei diesen Patientengruppen nur anzuwenden, wenn Hämoglobinkonzentration, Blutbild und Thrombozytenzahl genau kontrolliert werden können.

Bei Auftreten einer signifikanten Myelosuppression unter der Therapie mit Linezolid ist die Behandlung abzubrechen, es sei denn,

die Fortsetzung ist unbedingt notwendig. In diesem Fall sind eine intensive Überwachung des Blutbilds und geeignete Maßnahmenkataloge anzuwenden.

Zusätzlich wird empfohlen, während der Behandlung mit Linezolid wöchentlich ein großes Blutbild zu erstellen (mit Bestimmung der Hämoglobinkonzentration, Thrombozyten, Gesamt-Leukozytenzahl und des Leukozyten-Differentialblutbilds), unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbilds.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei den Patienten, die Linezolid länger als die maximal empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, eine erhöhte Inzidenz schwerer Anämien beobachtet. Bei diesen Patienten waren auch häufiger Bluttransfusionen erforderlich. Fälle von Anämie mit Bluttransfusionsbedarf wurden auch aus der Anwendungsbeobachtung gemeldet, wobei die Zahl der Fälle bei denjenigen Patienten erhöht war, die eine Linezolid-Therapie über mehr als 28 Tage erhielten.

Fälle von sideroblastischer Anämie sind aus der Anwendungsbeobachtung gemeldet worden. Bei den Betroffenen, bei denen der Zeitpunkt der Manifestation bekannt war, betrug die Behandlungsdauer mit Linezolid meist mehr als 28 Tage. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen der Linezolid-Therapie- und zum Teil nach Behandlung der Anämie- vollständig oder teilweise.

##### *Mortalitätsunterschiede in einer klinischen Studie bei Patienten mit katheter-assoziierten Gram-positiven Septikämien*

In einer offenen Studie bei schwer kranken Patienten mit Infektionen in Assoziation mit intravasalen Kathetern wurde bei den mit Linezolid behandelten Patienten im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin eine erhöhte Mortalität festgestellt [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Der Haupteinflussfaktor der Mortalität war der Status der Gram-positiven Infektion zu Studienbeginn. Bei den Patienten mit ausschließlich Gram-positiven Erregern waren die Mortalitätsraten in den Gruppen vergleichbar (Odds-Ratio 0,96; 95 %-Konfidenzintervall: 0,58–1,59). Signifikant höher ( $p = 0,0162$ ) war die Rate jedoch bei denjenigen Patienten im Linezolid-Arm, bei denen zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger identifiziert worden waren (Odds-Ratio 2,48; 95 %-Konfidenzintervall: 1,38–4,46). Die größten Unterschiede traten während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach dem Absetzen der Studienmedikation auf. Im Laufe der Studie zogen sich mehr Patienten im Linezolid-Arm Infektionen mit Gram-negativen Erregern zu und verstarben an Infektionen durch Gram-negative Erreger oder Mischinfektionen. Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine begleitende Infektion durch Gram-negative Erreger nur angewendet werden, wenn keine anderen Therapieoptionen zur Wahl stehen (siehe Abschnitt 4.1).

Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

##### *Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis*

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöser Colitis und Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö, sind im Zusammenhang mit nahezu allen Antibiotika beobachtet worden, einschließlich Linezolid. Der Schweregrad reicht von leichtem Durchfall bis hin zu tödlich verlaufender Kolitis. Darum ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten zu bedenken, bei denen während oder nach Anwendung von Linezolid eine schwere Diarrhö auftritt. Bei Verdacht auf oder Nachweis von antibiotika-assoziierte Diarrhö oder antibiotika-assoziierte Kolitis ist die Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Linezolid, unverzüglich abzusetzen und angemessene Behandlungsmaßnahmen sind einzuleiten. Jegliche Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind in dieser Situation kontraindiziert.

##### *Laktatazidose*

Unter Anwendung von Linezolid ist das Auftreten von Laktatazidosen beobachtet worden. Patienten, bei denen sich Symptome einer metabolischen Azidose zeigen (einschließlich rezidivierender Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, erniedrigtem Bicarbonatspiegel, Hyperventilation), während sie mit Linezolid behandelt werden, bedürfen sofort ärztlicher Betreuung. Wenn eine Laktatazidose auftritt, ist der Nutzen der Fortführung der Linezolid-Therapie gegen die möglichen Risiken abzuwägen.

##### *Eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Mitochondrien*

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Unerwünschte Ereignisse wie Laktatazidose, Anämie oder Neuropathie (periphere und optische Neuropathie) können als Folge dieser Inhibition auftreten. Die Häufigkeit nimmt zu, wenn das Arzneimittel länger als 28 Tage angewendet wird.

##### *Serotonin-Syndrom*

Aus Spontanberichten sind im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen (zum Beispiel selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI] und anderen Antidepressiva) Fälle des Serotonin-Syndroms gemeldet worden. Die gleichzeitige Gabe von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), es sei denn, sie ist lebensnotwendig. In diesem Fall ist der Patient engmaschig im Hinblick auf Symptome eines Serotonin-Syndroms zu überwachen, z.B. kognitive Dysfunktion, Hyperpyrexie, Hyperreflexie oder Koordinationsstörungen. Wenn solche Anzeichen oder Beschwerden auftreten, ist die Absetzung entweder eines oder beider Mittel in Erwägung zu ziehen. Wenn das gleichzeitig verabreichte serotonerge Mittel abgesetzt wird, können Entzugsserscheinungen auftreten.

##### *Periphere und optische Neuropathie*

Periphere Neuropathie, optische Neuropathie und optische Neuritis, die unter Umständen bis zum Verlust des Sehvermögens fortschreiten kann, wurden bei mit Linezolid behandelten Patienten berichtet. Diese Berichte betrafen überwiegend Patienten, die

über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Jeder Patient ist daher anzuweisen, jegliche Anzeichen einer Abnahme der Sehkraft zu melden, zum Beispiel Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle. In diesen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung zu einem Augenarzt erfolgen. Bei allen Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage mit *Linezolid-ratiopharm*® behandelt werden, ist die Sehkraft regelmäßig zu kontrollieren.

Wenn eine periphere oder optische Neuropathie auftritt, ist der Nutzen der Fortführung der Linezolid-Therapie gegen die möglichen Risiken abzuwägen.

Das Risiko für eine Neuropathie kann erhöht sein, wenn Linezolid bei Patienten angewendet wird, die gegenwärtig mit antimykobakteriellen Arzneimitteln gegen Tuberkulose behandelt werden oder kürzlich behandelt worden sind.

#### Krämpfe

Das Auftreten von Krämpfen wurde bei mit Linezolid behandelten Patienten beobachtet. In den meisten dieser Fälle waren Krampfanfälle oder Risikofaktoren für Krampfanfälle in der Vorgeschichte festzustellen. Der Patient ist anzuweisen, den Arzt zu informieren, wenn eine Vorgeschichte zu epileptischen Anfällen vorliegt.

#### Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminoxidase- (MAO-)Hemmer; in den Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie verwendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen sowie zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Patienten vor, die wegen einer Grunderkrankung und/oder Begleitmedikation einem Risiko durch eine MAO-Hemmung ausgesetzt sein könnten. Deshalb wird in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, es sei denn, es sind Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und Kontrolle des Patienten gegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Anwendung mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Der Patient ist anzuweisen, Nahrungsmittel mit hohem Tyramingehalt nicht in großen Mengen zu sich zu nehmen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Superinfektionen

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

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zum übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Organismen führen. So trat in den klinischen Studien bei rund 3 % der Patienten, die mit Linezolid in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden, eine arzneimittel-assoziierte Candidiasis auf. Sollte während der Therapie eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

#### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Linezolid mit besonderer Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der zu erwartende Nutzen höher eingeschätzt wird als das theoretische Risiko (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

#### Einschränkung der Fertilität

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

#### Klinische Studien

Für die Anwendung über Zeiträume länger als 28 Tage sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bisher nicht untersucht worden.

Patienten mit diabetischem Fuß, Dekubitus oder ischämischen Läsionen, schweren Verbrennungen oder Gangrän wurden bisher nicht in kontrollierte klinische Studien einbezogen. Die Erfahrung mit Linezolid ist bei diesen Patientengruppen daher begrenzt.

#### Sonstige Bestandteile

1 ml Lösung enthält 45,7 mg Glucose (d. h. 13.710,0 mg/300 ml) entsprechend ca. 1,14 Broteinheiten. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen Formen der Glucoseintoleranz zu berücksichtigen.

1 ml Lösung enthält zudem 0,0165 mmol [0,38 mg (entspricht 114,0 mg/300 ml)] Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Monoaminoxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nichtselektiver Monoaminoxidase(MAO-)Hemmer. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen sowie zur Unbedenklichkeit von Linezolid bei Patienten vor, die dem Risiko einer MAO-Hemmung durch eine Begleitmedikation ausgesetzt sein könnten.

Deshalb wird in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen, es sei denn, es sind Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und Kontrolle des Patienten gegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### Mögliche Wechselwirkungen, die zur Erhöhung des Blutdrucks führen

Bei normotensiven gesunden Probanden verstärkte Linezolid den durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolaminhydrochlorid induzierten Blutdruckanstieg. Die gleichzeitige Verabreichung von Linezolid und entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zum Anstieg des

systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 30–40 mmHg im Vergleich zu 11–15 mmHg unter Linezolid allein, 14–18 mmHg unter Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin allein sowie 8–11 mmHg unter Placebo. Bei Probanden mit Hypertonie sind vergleichbare Studien bisher nicht durchgeführt worden. Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und vasopressiv wirkenden Arzneimitteln einschließlich Dopaminergika wird empfohlen, letztere vorsichtig zu titrieren, bisdas gewünschte Ansprechen erreicht ist.

#### Potenzielle serotonerge Wechselwirkungen

Die potenzielle Arzneimittelwechselwirkung mit Dextromethorphan wurde an gesunden Probanden untersucht. Den Probanden wurde Dextromethorphan (2 × 20 mg im Abstand von 4 Stunden) allein oder in Kombination mit Linezolid verabreicht. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotoninsyndroms (Verwirrtheit, Delirium, Ruhelosigkeit, Tremor, Erröten, Diaphoresis, Hyperpyrexie) beobachtet.

Erfahrungen nach Markteinführung: Bei einem Patienten traten unter Linezolid und Dextromethorphan serotoninsyndromähnliche Erscheinungen auf, die nach Absetzen beider Arzneimittel abklungen.

Bei der klinischen Anwendung von Linezolid zusammen mit serotonergen Wirkstoffen einschließlich Antidepressiva, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), sind Fälle von Serotoninsyndrom beobachtet worden.

Da diese Komedikation eigentlich kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), sollten Patienten für die diese Behandlung mit Linezolid und serotonergen Wirkstoffen lebensnotwendig ist, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, überwacht werden.

#### Anwendung zusammen mit tyraminreichen Nahrungsmitteln

Bei Personen, denen Linezolid zusammen mit weniger als 100 mg Tyramin verabreicht wurde, war kein signifikanter Blutdruckanstieg zu beobachten. Dies deutet darauf hin, dass es ausreicht, Nahrungsmittel und Getränke mit hohem Tyramingehalt (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, undestillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte wie Sojasauce) nicht in übermäßig großen Mengen zu verzehren.

#### Arzneimittel, die über Cytochrom P 450 metabolisiert werden

Linezolid wird vom Cytochrom-P450-(CYP)-Enzymsystem nicht in nachweisbarem Umfang metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isomere (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P450-Isoenzyme in Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher sind von Linezolid keine CYP450-induzierten Wechselwirkungen zu erwarten.

#### Rifampicin

Die Wirkung von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurde bei sechzehn gesunden erwachsenen männlichen Probanden untersucht, denen Linezolid 600 mg zweimal täglich über 2,5 Tage allein oder in Kombination mit Rifampicin 600 mg einmal



täglich über 8 Tage verabreicht wurde. Rifampicin bewirkte eine Verringerung der  $C_{max}$  und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21 % [90 %-KI: 15, 27] bzw. 32 % [90 %-KI: 27, 37]. Der Mechanismus dieser Interaktion und ihre klinische Signifikanz sind nicht bekannt.

#### Warfarin

Die gleichzeitige Gabe von Warfarin zusätzlich zur Linezolid-Therapie im Steady-State führte zum Rückgang der mittleren maximalen INR (International Normalized Ratio) um 10 % und der AUC-INR um 5 %. Die Daten von Patienten, die Warfarin und Linezolid erhielten, reichen nicht aus, um festzustellen, ob und in welcher Form dieser Befund von klinischer Bedeutung ist.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Linezolid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies

ist eindeutig erforderlich und der potenzielle Nutzen überwiegt das theoretische Risiko.

Tierversuche deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können, daher soll vor und während der Behandlung mit Linezolid das Stillen unterbrochen werden.

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

**Linezolid-ratiopharm®** hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der Patient ist darüber aufzuklären, dass unter der Behandlung mit Linezolid Schwindel oder Symptome von Sehstörungen auftreten können (wie in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben) und er bei Schwindel nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen sollte.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Arzneimittelnebenwirkungen aufgeführt, die bei  $\geq 0,1$  % der über 2.000 erwachsenen Teilnehmer, die in klinischen Studien bis zu 28 Tage lang mit Linezolid in der empfohle-

nen Dosierung behandelt wurden, auftraten oder als schwerwiegend eingestuft wurden.

Bei etwa 22 % aller Patienten traten Nebenwirkungen auf; am häufigsten waren Kopfschmerzen (2,1 %), Diarrhö (4,2 %), Übelkeit (3,3 %) und Candidiasis (insbesondere oral [0,8 %] und vaginal [1,1 %]; siehe nachstehende Tabelle).

Die am häufigsten gemeldeten arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Rund 3 % aller Patienten brachen die Behandlung wegen einer arzneimittel-assoziierten Nebenwirkung ab.

Weitere Nebenwirkungen, die aus der Anwendungsbeobachtung gemeldet wurden, sind in der Tabelle mit der Häufigkeitsstufe „Nicht bekannt“ aufgeführt, da ihre reale Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist.

Die folgenden Nebenwirkungen unter Linezolid wurden in Einzelfällen als schwerwiegend eingestuft: lokalisierte Bauchschmerzen, transiente ischämische Attacken und Hypertonie.

**Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind bisher unter der Behandlung mit Linezolid beobachtet und gemeldet worden. Die Häufigkeitsangaben sind dabei wie folgt definiert: 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).**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Pilzinfektionen
	Gelegentlich	Vaginitis
	Nicht bekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöser, Kolitis*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozytopenie*, Eosinophilie
	Nicht bekannt	Myelosuppression*, Panzytopenie*, Anämie*, sideroblastische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Laktatazidose*, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Geschmacksstörung (metallischer Geschmack)
	Gelegentlich	Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie
	Nicht bekannt	Serotonin-Syndrom**, Krampfanfälle*, periphere Neuropathie*
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen*
	Nicht bekannt	Optische Neuropathie*, Optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderung der Sehschärfe*, Veränderung des Farbsehens*, Gesichtsfeldausfälle*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Selten	Arrhythmie (Tachykardie)
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertonie, Phlebitis, Thrombophlebitis
	Selten	Transitorische ischämische Attacke
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, lokalisierte oder generalisierte Bauchschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Glossitis, weicher Stuhl, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung
	Nicht bekannt	Oberflächliche Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Veränderte Leberfunktionstests; AST, ALT oder alkalische Phosphatase erhöht
	Gelegentlich	Gesamtbilirubin erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis, Pruritus, Hautausschlag
	Nicht bekannt	Bullöse Krankheitsbilder wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Alopezie

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

## Fortsetzung Tabelle

**Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind bisher unter der Behandlung mit Linezolid beobachtet und gemeldet worden. Die Häufigkeitsangaben sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).**

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	BUN erhöht
	Gelegentlich	Polyurie, Kreatinin erhöht
	Selten	Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Vulvovaginale Störungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an der Einstichstelle, vermehrter Durst, lokale Schmerzen
Untersuchungen		
Chemie	Häufig	LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glukose (nicht nüchtern) erhöht, Gesamtprotein, Albumin, Natrium oder Calcium verringert, Kalium oder Bicarbonat erhöht oder verringert
	Gelegentlich	Natrium oder Calcium erhöht, Glukose (nicht nüchtern) verringert, Chlorid erhöht oder verringert
Hämatologie	Häufig	Neutrophilen- oder Eosinophilenzahl erhöht, Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozytenzahl verringert, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht oder verringert
	Gelegentlich	Retikulozytenzahl erhöht, Neutrophilenzahl verringert

\* siehe Abschnitt 4.4.

\*\* siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

† In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid bis zu 28 Tage lang verabreicht wurde, trat bei weniger als 0,1 % der Patienten eine Anämie auf. In einem Compassionate-Use-Programm mit Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen und Begleiterkrankungen betrug der Anteil der über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen mit Linezolid behandelten Patienten, die eine Anämie entwickelten, 2,5 % (33/1.326), im Vergleich zu 12,3 % (53/430) bei einer Behandlungsdauer über 28 Tage. Der Anteil arzneimittelbedingter schwerer Anämien, bei denen Bluttransfusionen erforderlich wurden, betrug bei den ≤ 28 Tage behandelten Patienten 9 % (3/33) und bei den > 28 Tage Behandelten 15 % (8/53).

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit mehr als 500 pädiatrischen Patienten (von der Geburt bis zum Alter von 17 Jahren) ergeben keine Hinweise, dass das Sicherheitsprofil von Linezolid für pädiatrische Patienten sich von dem für erwachsene 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es sind keine Fälle von Überdosierung bekannt. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:

Es wird zu supportiven Maßnahmen in Verbindung mit der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration geraten. Rund 30 % einer Linezolid-Dosis werden bei einer 3-stündigen Hämodialyse entfernt; es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämo-perfusion vor. Die beiden Hauptmetaboliten von Linezolid werden durch Hämodialyse ebenfalls teilweise entfernt.

Als Zeichen von Toxizität zeigten Ratten nach Linezolid-Dosen von 3.000 mg/kg/Tag verminderte Aktivität und Ataxie; bei Hunden traten nach 2.000 mg/kg/Tag Erbrechen und Tremor auf.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Andere Antibiotika

ATC-Code: J 01 XX 08

#### Allgemeine Eigenschaften

##### Wirkmechanismus

Linezolid ist ein synthetischer antibakterieller Wirkstoff, der zu einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidinonen, gehört. Linezolid zeigt *In-vitro*-Aktivität gegen aerobe Gram-positive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen. Linezolid hemmt über einen einzigartigen Wirkmechanismus selektiv die bakterielle Proteinsynthese. Es besetzt eine Bindungsstelle des bakteriellen Ribosoms (23S der 50S-Untereinheit) und verhindert so die Bildung eines funktionsfähigen 70S-Initiationskomplexes, der einen essenziellen Bestandteil des Translationsprozesses ausmacht.

Der postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid für *Staphylococcus aureus in vitro* betrug rund 2 Stunden. Im Tiermodell betrug der *In-vivo*-PAE für *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* 3,6 bzw. 3,9 Stunden.

In Tierversuchen war der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakodynamische Parameter der Zeitraum, für den der Linezolid-Plasmaspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) des jeweiligen Erregers überschritt.

#### Resistenzmechanismen

##### Kreuzresistenz

Der Wirkmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer 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.

Resistenz gegenüber Linezolid ist mit Punktmutationen im Gen für die 23S-rRNA assoziiert. Wie es schon von anderen Antibiotika bekannt ist, ist auch unter Linezolid bei Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen und/oder längerer Behandlungsdauer eine einsetzende Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff zu verzeichnen. Resistenzen gegen Linezolid sind bei Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Koagulasen negativen Staphylokokken berichtet worden. Sie waren in der Regel mit längerer Behandlungsdauer sowie dem Vorhandensein prothetischer Materialien oder undrainierter Abszesse assoziiert. Wenn Antibiotika-resistente Keime im Krankenhaus angetroffen werden, ist es wichtig, die

Bestimmungen zur Infektionskontrolle gemäß zu befolgen.

### Breakpoints

Die vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegen für Staphylokokken und Enterokokken bei  $\leq 4$  mg/l (empfindlich) und  $> 4$  mg/l (resistent). Für Streptokokken (einschließlich *S. pneumoniae*) betragen die Grenzwerte  $\leq 2$  mg/l (empfindlich) und  $> 4$  mg/l (resistent).

Die nicht-spezifischen MHK-Grenzwerte lauten  $\leq 2$  mg/l (empfindlich) und  $> 4$  mg/l (resistent). Die nicht-spezifischen Grenzwerte wurden hauptsächlich anhand von PK-/PD-Daten ermittelt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung einzelner Arten. Sie sind nur zur Anwendung bei Organismen bestimmt, für die noch keine spezifischen Grenzwerte vorliegen, nicht für Spezies, bei denen eine Empfindlichkeitsprüfung nicht empfohlen wird.

### Empfindlichkeit

Welche Spezies welche erworbenen Resistenzen besitzt, kann geographisch und im Zeitverlauf variieren, daher sind lokale Informationen über Resistenzen wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen.

Gegebenenfalls ist der Rat eines Spezialisten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz so hoch ist, dass der Nutzen des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Resistenzlage in Europa (Resistenzlage in Deutschland siehe Anlage)

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Gram-positive Aerobier:</b> <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
<b>Gram-positive Anaerobier:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -Spezies
<b>Resistente Spezies</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Neisseria</i> -Spezies <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> -Species

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

Gegen *Chlamydia pneumoniae* zeigt Linezolid zwar *in vitro* einige Aktivität, doch es liegen zu wenige Daten vor, die die klinische Wirksamkeit belegen.

### Informationen aus klinischen Studien

#### Studien bei Kindern:

In einer offenen Studie untersuchte man die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) im Vergleich zu der von Vancomycin (10–15 mg/kg alle 6–24 h) in der Behandlung von Kindern zwischen 0 und 11 Jahren mit Infektionen, die durch vermutlich oder nachweislich resistente Grampositive Erreger verursacht waren (einschließlich nosokomialer Pneumonie, komplizierter Haut- und Hautstrukturinfektionen, Katheter-assoziiierter Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ätiologie und sonstigen Infektionen).

Die klinischen Heilungsraten in der klinisch 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 wirksame Substanz und wird zu inaktiven Derivaten metabolisiert.

#### Resorption

Linezolid wird nach Einnahme rasch und umfassend resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel wird innerhalb von 2 Stunden nach der Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Linezolid nach Einnahme (orale und intravenöse Dosierung in einer Cross-over-Studie) ist vollständig (annähernd 100 %). Die Resorption wird durch Nahrungsmittelaufnahme nicht signifikant beeinflusst. Die Resorption der Suspension zum Einnehmen ist vergleichbar mit der der Filmtablette.

Die gemessene Plasma- $C_{max}$  und - $C_{min}$  von Linezolid (Mittelwert [Standardabweichung]) im Steady State nach 2-mal täglicher intravenöser Gabe von 600 mg betrugen 15,1 [2,5] mg/l und 3,68 [2,68] mg/l.

In einer anderen Studie wurden nach oraler Gabe von 600 mg Linezolid 2-mal täglich bis zum Steady State  $C_{max}$ - und  $C_{min}$ -Werte von 21,2 [5,8] mg/l und 6,15 [2,94] mg/l gemessen. Steady-State-Bedingungen wurden am zweiten Tag der Anwendung erreicht.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Erwachsenen rund 40–50 Liter und entspricht damit ungefähr dem Gesamtkörperwasser. Plasmaproteinbindung erfolgt zu etwa 31 %, unabhängig von der Konzentration.

Die Linezolid-Konzentration in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten ist an einer begrenzten Anzahl von Probanden nach Mehrfachgabe untersucht worden. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und im Schweiß zu Linezolid im Plasma lag bei 1,2:1,0 bzw. 0,55:1,0. Das Verhältnis für den epithelialen Flüssigkeitsfilm und den Alveolarzellen der Lunge betrug bei  $C_{max}$  im Steady State 4,5:1,0 bzw. 0,15:1,0. In einer kleinen Studie, in der Personen mit ventrikuloperitonealen Shunts und im Wesentlichen nicht-entzündeten Meningen untersucht wurden, betrug das Verhältnis von Linezolid im Liquor zu Linezolid im Plasma bei  $C_{max}$  nach Mehrfachgabe 0,7:1,0.

### Metabolisierung

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinrings metabolisiert, wobei hauptsächlich zwei inaktive Carbonsäurederivate mit offenen Ringstrukturen entstehen: ein Aminoethoxyacetylsäure-Metabolit (PNU-142300) und ein Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586). Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU 142586) stellt beim Menschen den Hauptmetaboliten 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 sind beschrieben worden.

### Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder gering- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz wird Linezolid unter Steady-State-Bedingungen hauptsächlich mit dem Urin als PNU-142586 (40 %), als unveränderte Substanz (30 %) und als PNU-142300 (10 %) ausgeschieden. Während im Stuhl praktisch keine unveränderte Substanz zu finden ist, werden etwa 6 % jeder Dosis als PNU-142586 und 3 % als PNU-142300 auf diesem Wege ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Linezolid beträgt durchschnittlich etwa 5 bis 7 Stunden.

Auf die nicht-renale Clearance entfallen rund 65 % der Gesamt-Clearance von Linezolid. Mit steigender Linezolid-Dosis zeigt sich eine geringgradige Nichtlinearität der Clearance. Dies scheint auf eine niedrigere renale und nicht-renale Clearance bei höheren Linezolid-Konzentrationen zurückzuführen zu sein. Der Unterschied in der Clearance ist allerdings so gering, dass er sich nicht in der Eliminationshalbwertszeit widerspiegelt.

### Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance  $< 30$  ml/min) zeigte sich nach einmaliger Gabe von 600 mg Linezolid ein 7- bis 8-facher Konzentrationsanstieg der beiden Hauptmetaboliten im Plasma. Die AUC des unveränderten Wirkstoffs blieb jedoch 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 einer Dialyse sehr viel höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder gering- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz.

Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen sich 21 regelmäßig einer Hämodialyse unterzogen, waren die Plasmaspitzenpiegel der beiden Hauptmetaboliten nach mehrtägiger Arzneimittelgabe etwa 10-fach höher wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Plasmaspitzenpiegel von Linezolid waren unverändert.

Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt, da bisher erst begrenzte Daten zur Sicherheit vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die pharmakokinetischen Parameter von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Leberinsuffizienz (d.h. Child-Pugh A oder B) unverändert sind.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (d.h. Child-Pugh C) ist die Pharmakokinetik von Linezolid bisher nicht untersucht worden. Da Linezolid jedoch auf einem nicht-enzymatischen Weg metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Metabolisierung signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre):

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) vor, daher wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Studien sind erforderlich, damit sichere und wirksame Dosierungsempfehlungen festgelegt werden können. Pharmakokinetische Studien bei Kindern (1 Woche bis 12 Jahre) belegen, dass die Linezolid-Clearance (bezogen auf das Körpergewicht) nach einmaliger und wiederholter Gabe bei den pädiatrischen Patienten größer war als bei Erwachsenen. Dieser Unterschied verringerte sich mit zunehmendem Alter.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren führte die Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden täglich ungefähr zu derselben Exposition wie 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen.

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

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

Bei pädiatrischen Patienten mit ventrikuloperitonealem Shunt, denen Linezolid in einer Dosierung von 10 mg/kg entweder alle 12 oder alle 8 Stunden verabreicht wurde, waren nach einmaliger und wiederholter Gabe variable Linezolid-Konzentrationen im Liquor zu messen. Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit nicht durchgängig erreicht bzw. aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid für die empirische Behandlung von Kindern mit Infektionen des zentralen Nervensystems nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei Menschen ab 65 Jahren nicht signifikant verändert.

Frauen:

Frauen haben ein geringfügig niedrigeres Verteilungsvolumen als Männer, und die mittlere Clearance ist, bereinigt um das Körpergewicht, rund 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 nicht zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen bei Frauen den als gut verträglich geltenden Bereich nennenswert überschreiten. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei der männlichen Ratte kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei Dosierungen, die ungefähr den beim Menschen erwartenden entsprachen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Effekte reversibel. Bei Jungtieren, die nahezu während der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, zeigte sich jedoch keine Normalisierung. In den Testes adulter männlicher Ratten wurde eine veränderte Spermienmorphologie festgestellt, in den Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die von Linezolid vermittelten Effekte 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.

Bei Reproduktionsstudien zur Toxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei einer Exposition bis zum Vierfachen der beim Menschen erwarteten. Bei Mäusen hingegen war dieselbe Linezolid-Konzentrationen für Muttertiere toxisch, mit Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfs, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes und einer gesteigerten genetischen Prädisposition für Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm. Bei Ratten wurde eine leichte Toxizität bei Muttertieren beobachtet, die Exposition war hierbei niedriger als die zu erwartende klinische Exposition. Eine leichte fetale Toxizität manifestierte sich in Form von verringertem Fetalgewicht, verminderter Verknöcherung der Sterna, erhöhter Jungtiersterblichkeit und leichter Reifungsverzögerung. Nach der Paarung zeigten dieselben Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Nidation mit einer entsprechenden Verringerung der Fertilität. Bei Kaninchen war unterdurchschnittliches Fetalgewicht nur festzustellen, wenn sich auch beim Muttertier Toxizität zeigte (klinische Symptome, reduzierte Gewichtszunahme und Futteraufnahme); die Expositi-

tion war hierbei niedrig und betrug (bezogen auf die AUCs) das 0,06-fache der beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die Tierart ist bekannt dafür, dass sie sehr empfindlich auf Antibiotika reagiert.

Linezolid und seine Metaboliten gehen bei säugenden Ratten in die Muttermilch über. Die dabei erreichten Konzentrationen waren höher als im Plasma der Muttertiere.

Bei Ratten und Hunden verursachte Linezolid reversible Myelosuppression.

Bei Ratten, denen man Linezolid über 6 Monate oral verabreicht hatte, wurde unter 80 mg/kg KG/Tag eine leichte bis mäßige axonale Degeneration des Ischiasnervs beobachtet. Bei einer zwischenzeitlichen Nekropsie nach drei Monaten wurde auch bei einer männlichen Ratte eine leichte Degeneration des Ischiasnervs bei dieser Dosierung beobachtet. Um Hinweise auf eine Degeneration des Sehnervs zu finden, wurden empfindliche morphologische Untersuchungen an perfundiertem Gewebe vorgenommen. Nach 6 Monaten lag bei 2 von 3 männlichen Ratten eine leichte bis mäßige Degeneration des Sehnervs vor; aufgrund der akuten Natur dieser Befunde und ihrer asymmetrischen Verteilung war ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel jedoch fragwürdig. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei älteren Ratten spontan auftretenden, unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und stellt möglicherweise eine Verschlimmerung einer generellen Veränderung des Augenhintergrunds dar.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Aufgrund der kurzen Anwendungsdauer und dem Fehlen der Genotoxizität in den üblichen Studien wurden keine Studien zur Karzinogenität und Tumorbildung durchgeführt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure (E 330)  
Natriumcitrat (Ph. Eur.)  
Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Falls Linezolid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden soll, ist jedes davon separat gemäß den jeweiligen Vorschriften anzuwenden. Ebenso ist, wenn derselbe intravenöse Zugang für die Infusion verschiedener Arzneimittel verwendet werden soll, der Zugang jeweils vor und nach der Verabreichung von Linezolid mit einer kompatiblen Infusionslösung zu spülen (siehe Abschnitt 6.6).



*Linezolid-ratiopharm® Infusionslösung* ist bekanntermaßen physikalisch inkompatibel mit folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidindisethionat, Erythromycinlactobionat, Phenytoin-Natrium und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Raumtemperatur über 4 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

In der Originalverpackung (Schutzfolie) bis zur Anwendung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

300 ml Lösung im Infusionsbeutel (mehrschichtiges Polymer) mit einem oder zwei Ports, Spike-Port mit Schraubadapter (Polyolefinharz) und umgebender Schutzfolie (Polyester/Copolymer-Propylen-Film).

Packungsgrößen: 10 Infusionsbeutel

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Schutzfolie erst zur sofortigen Anwendung entfernen.

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

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

Die Beutel sind nicht in Reihe zu verbinden. Nicht verwendete Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Angebrochene Beutel nicht erneut an den Zugang anschließen.

*Linezolid-ratiopharm® Infusionslösung* ist kompatibel mit den folgenden Lösungen: Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %); Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %); Ringer-Lactat-Injektionslösung (Hartmann-Injektionslösung).

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84513.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. September 2012

### 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand Januar 2015) finden Sie in folgender Tabelle:**

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt