

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Linezolid Baxter 2 mg/ml Infusionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Linezolid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Linezolid Baxter und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Linezolid Baxter beachten?
3. Wie ist Linezolid Baxter anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Linezolid Baxter aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Linezolid Baxter und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Linezolid Baxter ist Linezolid. Linezolid ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone. Es wirkt, indem es das Wachstum bestimmter Bakterien (Krankheitskeime), die Infektionen verursachen, hemmt. Es wird zur Behandlung von Lungenentzündung und von bestimmten Infektionen in oder unter der Haut eingesetzt. Ihr Arzt hat entschieden, dass Linezolid zur Behandlung Ihrer Infektion geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Linezolid Baxter beachten?

Linezolid Baxter darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Linezolid oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen oder innerhalb der letzten 2 Wochen eingenommen haben, die man als Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid) bezeichnet. Diese Arzneimittel können zur Behandlung von Depressionen oder der Parkinson-Krankheit eingesetzt werden.
- wenn Sie stillen, da Linezolid in die Muttermilch übergeht und den Säugling beeinträchtigen kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Linezolid Baxter anwenden. Linezolid Baxter kann für Sie nicht geeignet sein, wenn Sie eine der nachfolgenden Fragen mit „Ja“ beantworten. Besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt, da dieser dann vor und während Ihrer Behandlung Ihren Gesundheitszustand und den Blutdruck überprüfen muss oder möglicherweise auch entscheidet, dass eine andere Behandlung für Sie besser geeignet ist.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, ob diese Fragen auf Sie zutreffen.

- Leiden Sie an hohem Blutdruck, unabhängig davon, ob Sie dagegen Arzneimittel einnehmen oder nicht?
- Wurde bei Ihnen eine Überfunktion der Schilddrüse festgestellt?
- Leiden Sie an einem Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom) oder an einem Karzinoid-Syndrom (ausgelöst durch Tumore des Hormonsystems mit Beschwerden wie Durchfall, Hautrötung oder pfeifender Atmung)?
- Leiden Sie an manischer Depression, schizoaffektiver Psychose, Verwirrtheit oder an anderen seelischen Problemen?

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Linezolid Baxter ist erforderlich

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wenn Sie:

- leicht einen Bluterguss bekommen oder bluten,
- an Blutarmut (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) leiden,
- zu Infektionen neigen,
- in der Vergangenheit einmal Krampfanfälle hatten,
- an Leber- oder Nierenproblemen leiden, besonders wenn Sie mit der Dialyse behandelt werden,
- an Durchfall leiden.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn es bei Ihnen während der Behandlung zu folgenden Erscheinungen kommt:

- Probleme mit Ihren Augen, wie z.B. verschwommenes Sehen, Veränderungen im Farbsehen, Schwierigkeiten, Details zu erkennen, oder wenn Ihr Sichtfeld eingeschränkt ist.
- Verlust der Empfindlichkeit in den Armen oder Beinen oder Kribbeln oder Stechen in den Armen oder Beinen.
- Während oder nach der Anwendung von Antibiotika, einschließlich Linezolid, kann es bei Ihnen zu Durchfall kommen. Wenn dieser sich verstärkt oder länger anhält oder wenn Sie einen blutigen oder schleimigen Stuhlgang haben, sollten Sie sofort die Anwendung von Linezolid Baxter abbrechen und Ihren Arzt aufsuchen. In dieser Situation sollten Sie keine Arzneimittel einnehmen, die die Darmbewegungen unterbinden oder vermindern.
- Wiederholte Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen oder schnelles Atmen.

Anwendung von Linezolid Baxter zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es besteht die Möglichkeit, dass sich Linezolid Baxter und bestimmte andere Arzneimittel manchmal gegenseitig beeinflussen, was zu Nebenwirkungen wie Veränderungen des Blutdrucks, der Körpertemperatur oder der Herzfrequenz führen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie derzeit oder während der letzten 2 Wochen die folgenden Arzneimittel eingenommen haben, da Linezolid Baxter nicht angewendet werden darf, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben (siehe auch Abschnitt 2 unter „Linezolid darf nicht angewendet werden“):

- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid). Diese können zur Behandlung von Depressionen oder der Parkinson- Krankheit eingesetzt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt ebenfalls, wenn Sie die folgenden Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt kann sich dennoch entscheiden, Linezolid Baxter bei Ihnen einzusetzen, wird aber vor und während der Behandlung Ihren allgemeinen Gesundheitszustand und Ihren Blutdruck überprüfen müssen. Andererseits kann Ihr Arzt auch zu der Entscheidung kommen, dass eine andere Behandlung besser für Sie geeignet ist.

- Abschwellende Erkältungs- oder Grippemittel, die Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin enthalten.
- Einige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma, wie z.B. Salbutamol, Terbutalin oder Fenoterol.

- Bestimmte Antidepressiva, die als trizyklische Antidepressiva oder SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) bezeichnet werden. Von diesen gibt es eine Vielzahl, wie z.B. Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Paroxetin oder Sertralin.
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, wie Sumatriptan und Zolmitriptan.
- Arzneimittel zur Behandlung von plötzlichen, schweren allergischen Reaktionen, wie Adrenalin (Epinephrin).
- Arzneimittel, die Ihren Blutdruck erhöhen, wie z.B. Noradrenalin (Norepinephrin), Dopamin und Dobutamin.
- Arzneimittel zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen, wie z.B. Pethidin.
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen, wie z.B. Buspiron.
- Arzneimittel, die die Blutgerinnung hemmen, wie etwa Warfarin.
- Ein Antibiotikum mit dem Wirkstoff Rifampicin.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, dazu zählen auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Anwendung von Linezolid Baxter zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Sie können Linezolid Baxter vor, während oder nach einer Mahlzeit anwenden.
- Vermeiden Sie den Genuss großer Mengen reifen Käses, Hefe- oder Sojabohnen-Extrakts (z.B. Sojasauce) und Alkohol (besonders Bier und Wein), weil Linezolid mit einer als Tyramin bezeichneten Substanz, die natürlicherweise in einigen Nahrungsmitteln vorhanden ist, reagiert. Diese Wechselwirkung kann zu einer Erhöhung Ihres Blutdrucks führen.
- Wenn Sie nach dem Essen oder Trinken klopfende Kopfschmerzen verspüren, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Die Wirkungen von Linezolid bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Daher darf es in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass es Ihr Arzt empfohlen hat. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenn Sie mit Linezolid behandelt werden, dürfen Sie nicht stillen, da es in die Muttermilch übergeht und den Säugling beeinträchtigen könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter Linezolid Baxter können Sie sich schwindelig fühlen oder es kann zu Sehstörungen kommen. Fahren Sie in diesem Fall kein Auto und bedienen Sie keine Maschine. Denken Sie daran, dass Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigt sein kann, wenn Sie sich nicht wohlfühlen.

Linezolid Baxter enthält Glucose

1 ml des Arzneimittels enthält 50,24 mg Glucose, beziehungsweise 15,07 g pro Dosis (300 ml). Wenn Sie eine Diabetes-Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Natrium

1 ml des Arzneimittels enthält 0,38 mg Natrium, beziehungsweise 114 mg pro Dosis (300 ml). Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Linezolid Baxter anzuwenden?

Erwachsene

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Sie werden dieses Arzneimittel von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal infundiert (über eine Infusion in die Vene) bekommen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene (18 Jahre oder älter) beträgt 300 ml (600 mg Linezolid), zweimal täglich direkt in das Blut (intravenös) über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten infundiert. Wenn Sie wegen Ihrer Nieren dialysepflichtig sind, sollten Sie Linezolid Baxter nach Ihrer Dialysebehandlung erhalten. Die Behandlung dauert üblicherweise 10 bis 14 Tage, Sie kann jedoch auch bis zu 28 Tage andauern. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurden für Behandlungszeiten über 28 Tage hinaus nicht nachgewiesen. Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie behandelt werden müssen. Während Sie mit Linezolid Baxter behandelt werden, sollte Ihr Arzt zur Kontrolle des Blutbilds Ihr Blut regelmäßig untersuchen. Wenn Sie Linezolid Baxter über einen Zeitraum länger als 28 Tage anwenden, sollte Ihr Arzt Ihre Sehkraft kontrollieren.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird Linezolid normalerweise nicht angewendet.

Wenn Sie eine größere Menge von Linezolid Baxter erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie befürchten, dass Sie zu viel Linezolid Baxter erhalten haben, dann informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Linezolid Baxter vergessen haben

Da Sie dieses Arzneimittel unter enger Überwachung erhalten, ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine Dosis vergessen wird. Wenn Sie befürchten, dass Sie eine Dosis nicht erhalten haben, dann informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Verwenden Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie bei der Behandlung mit Linezolid Baxter eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal:

Bedeutende Nebenwirkungen (Häufigkeit ist in Klammern angegeben) von Linezolid sind:

- schwere Hauterkrankungen (nicht bekannt), Schwellungen, besonders im Gesicht und Nacken (nicht bekannt), pfeifende Atemgeräusche und/ oder Atemnot (nicht bekannt). Hierbei kann es sich um eine allergische Reaktion handeln und es kann notwendig sein, dass die Anwendung von Linezolid Baxter beendet werden muss. Hautreaktionen wie eine gerötete, wunde Haut mit Hautablösungen (Dermatitis) (gelegentlich), Hautausschlag (häufig), Juckreiz (häufig)
- Probleme mit Ihren Augen, wie z.B. verschwommenes Sehen (gelegentlich), Veränderungen im Farbsehen (nicht bekannt), Schwierigkeiten, Details zu erkennen (nicht bekannt) oder wenn Ihr Sehfeld eingeschränkt ist (selten).

- starker Durchfall mit Blut- und/ oder Schleimbeimengungen (Antibiotika-assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis), der sich in seltenen Fällen zu einer lebensbedrohlichen Komplikation entwickeln kann (selten)
- wiederholte Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen oder schnelles Atmen (nicht bekannt)
- Unter Linezolid wurden Anfälle oder epileptische Anfälle beobachtet (gelegentlich). Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn es bei Ihnen bei gleichzeitiger Einnahme von SSRIs genannten Antidepressiva zu gesteigerter Erregbarkeit, Verwirrtheit, Delirium, Steifheit, Zittern, mangelhafter Koordination und epileptischen Anfällen kommt (siehe Abschnitt 2) (nicht bekannt)
- unerklärliche Blutungen oder Blutergüsse durch Veränderungen in der Anzahl bestimmter Blutzellen, was zu einer Beeinflussung der Blutgerinnung oder zu einer Anämie führen kann (häufig)
- Veränderungen in der Anzahl bestimmter Blutzellen, wodurch Ihre Infektabwehr beeinflusst werden kann (häufig), Auftreten von Anzeichen einer Infektion wie Fieber (häufig), Halsentzündung (gelegentlich), Mundfäule (gelegentlich) und Müdigkeit (gelegentlich)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich)
- Krämpfe (gelegentlich)
- vorübergehende ischämische Attacken (zeitweise Störung der Blutversorgung des Gehirns, was zu kurzzeitigen Beschwerden, wie z.B. Ausfall des Sehvermögens, Schwächegefühl in den Armen und Beinen, undeutliche Sprache und Bewusstseinsverlust führen kann) (gelegentlich)
- Ohrgeräusche (Tinnitus) (gelegentlich)

Taubheit, Kribbeln oder verschwommenes Sehen wurden von Patienten berichtet, die Linezolid länger als 28 Tage erhalten hatten. Wenn Sie Sehstörungen bei sich bemerken, müssen Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich aufsuchen.

Andere Nebenwirkungen sind:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektionen (hauptsächlich der Scheiden- oder Mundschleimhaut)
- Kopfschmerzen
- metallischer Geschmack im Mund
- Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen
- Veränderungen einiger Blutwerte, einschließlich solcher, die Ihre Nieren- oder Leberfunktion betreffen, oder Ihrer Blutzuckerwerte
- Schlafstörungen
- erhöhter Blutdruck
- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)
- Schwindel
- Bauchschmerzen im gesamten Bauch oder an bestimmten Stellen
- Verstopfung
- Verdauungsstörungen
- Schmerzen an bestimmten Stellen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündungen der Scheide oder der Genitalregion bei Frauen
- Gefühlsstörungen wie Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- geschwollene, wunde oder verfärbte Zunge
- Schmerzen an oder im Bereich der Stelle, an der die Infusion gegeben wurde
- Entzündung der Venen (einschließlich der Stelle, an der die Infusion gegeben wurde)
- vermehrter Harndrang
- Schüttelfrost
- Durstgefühl
- vermehrtes Schwitzen
- Veränderungen von Proteinen, Salzen oder Enzymen im Blut, die Ihre Nieren- oder Leberfunktion messen
- Hyponatriämie (niedrige Natriumspiegel im Blut)

- Nierenversagen
- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen
- aufgeblähter Bauch
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- erhöhte Kreatininwerte
- Magenschmerzen
- Veränderung des Herzschlags (z.B. schnellerer Herzschlag)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- oberflächliche Zahnverfärbungen, welche in der Regel durch eine professionelle Zahnreinigung entfernbar sind (manuelle Entfernung).

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet (nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Alopezie (Haarausfall)
- Verminderung der Anzahl der Blutzellen
- Schwäche und/ oder veränderte Sinnesempfindungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Linezolid Baxter aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, dem Beutel oder der Ummantelung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bewahren Sie das Arzneimittel bis zur Anwendung in der Originalverpackung (Ummantelung und Karton) auf um es vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nach dem Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Sollte das Produkt nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen verantwortlich. Es werden nur klare Lösungen ohne Partikel angewendet.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Linezolid Baxter enthält

- Der Wirkstoff ist: Linezolid. 1 ml der Lösung enthält 2 mg Linezolid. Jeder 300-ml-Infusionsbeutel enthält 600 mg Linezolid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.) (eine Zuckerart, siehe Abschnitt 2), Natriumcitrat (E 331, siehe Abschnitt 2), Citronensäure (E 330), Salzsäure 36% (E 507, zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (E 524, zur Einstellung des pH-Wertes) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Linezolid Baxter aussieht und Inhalt der Packung

Bei **Linezolid** Baxter handelt es sich um eine klare, farblose bis gelbe Lösung in einzelnen Infusionsbeuteln zu 300 ml (600 mg Linezolid) Lösung.

Die Beutel sind in Umkartons mit 5 oder 30 Beuteln verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542CE Utrecht,
Niederlande

Hersteller

UAB Norameda
Meistru g. 8a,
02189 Vilnius
Litauen

oder

Peckforton Pharmaceuticals Limited
Crewe Hall
CW1 6UL CREWE, CHESHIRE
Vereinigtes Königreich

oder

Wessling Hungary Kft.
Fóti út 56
1047 BUDAPEST
Ungarn

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen

| Nr. | Land | Produkt Name |
|-----|-------------|--|
| 1 | Deutschland | Linezolid Baxter 2 mg/ml Infusionslösung |

| | | |
|----|------------------------|--|
| 2 | Österreich | Linezolid Baxter 2 mg/ml Infusionslösung |
| 3 | Griechenland | Linezolid/ Baxter 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση |
| 4 | Portugal | Linezolid Baxter |
| 5 | Niederlande | Linezolid Baxter, 2 mg/ml oplossing voor infusie |
| 6 | Spanien | Linezolid Baxter 2 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION EFG |
| 7 | Italien | Linezolid Baxter |
| 8 | Frankreich | Linezolid INTSEL CHIMOS® 2 mg/ml solution pour perfusion |
| 9 | Irland | Linezolid 2 mg/ml Solution for Infusion |
| 10 | Vereinigtes Königreich | Linezolid 2 mg/ml Solution for Infusion |

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 07/2020.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linezolid Baxter 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Linezolid. Ein Infusionsbeutel mit jeweils 300 ml enthält 600 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml der Lösung enthält 0,38 mg Natrium und 50,24 mg Glucose.

Jeweils 300 ml enthalten 114 mg Natrium und 15,07 g Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Isotonische, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

Osmolarität: 285 mOsmol/L- 330 mOsmol/L.

pH-Wert zwischen 4,50 und 5,10.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie.

Ambulant erworbene Pneumonie.

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

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

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Die Behandlung mit Linezolid sollte nur im Klinikumfeld und unter Berücksichtigung der Empfehlungen eines entsprechenden Experten, wie 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 Bakteriämie ist keine Dosiserhöhung oder Verlängerung der Therapiedauer erforderlich.

Die Dosierungsempfehlungen für die Infusionslösung sowie die Filmtabletten und die Suspension zum Einnehmen sind identisch und wie folgt:

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

Kinder und Jugendliche:

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

Ältere Menschen:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung:

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

Schwere Nierenfunktionsstörung (d.h. $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$):

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

Da 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 intravenös zweimal täglich angewendet werden.

Verabreichung: Intravenöse Anwendung.

Die Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten infundiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Linezolid sollte bei Patienten, die ein Arzneimittel, das die Monoaminoxidase A oder B hemmt (z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid), einnehmen oder innerhalb der letzten 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 Verwirrheitszuständen.
- 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 Bronchodilatoren, 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 – 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 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 sollte 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, der Fall.

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-assoziiertes Gram-positiver 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 Gram-positiven Erregern zu Studienbeginn. Bei denjenigen Patienten mit ausschließlich Gram-positiven 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 Gram-negative Erreger nachgewiesen und mehr Patienten verstarben an Infektionen durch Gram-negative Erreger oder an Mischinfektionen.

Deshalb darf Linezolid bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Infektion durch Gram-negative Erreger nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden (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 Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziiertes 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), wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. 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.

Periphere und optische Neuropathie

Periphere Neuropathie, 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.

Monoaminoxidase-Hemmer

Bei Linezolid handelt es sich um einen reversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer; bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und zur Unbedenklichkeit 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

Jeder ml der Lösung enthält 50,24 mg (entsprechend 15,07 g/300 ml) Glucose. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Jeder ml enthält zudem 0,38 mg (entsprechend 114 mg/300 ml) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminoxidase-Hemmer

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

Mögliche Wechselwirkungen, die eine Blutdruckerhöhung bewirken können

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 allein, 14 bis 18 mmHg durch Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin allein und 8 bis 11 mmHg durch ein 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, Diaphoresis 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), 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-P-450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P-450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert.

Daher sind mit Linezolid keine Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P-450-Enzymsystem beruhen.

Rifampicin

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

Warfarin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Die am häufigsten berichteten Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Ca. 3 % der Patienten beendeten wegen einer Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkung die Behandlung. Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Aufstellung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgelistet, da die tatsächliche Häufigkeit aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden kann.

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

| Organsystem | 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 | Candidiasis, orale Candidiasis, vaginale Candidiasis, Mykosen | Vaginitis | Antibiotika- assoziierte Kolitis, einschließlich pseudomembra- nöse Kolitis* | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie*† | Leukopenie*, Neutropenie, Thrombozyto- penie*, Eosinophilie | Panzytopenie* | | Myelosuppre- sion*, sideroblastisc- he Anämie* |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | Anaphylaxie |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen | | Hyponaträmi- e | | | Laktatazidos- e* |
| Psychiatrische Erkrankungen | Schlaflosigke- it | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerz- en, Geschmackss- törungen (metallischer Geschmack), Schwindel | Krampfanfäll- e*, Hypästhesie, Parästhesie | | | Serotonin- Syndrom**, periphere Neuropathie* |

| | | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|--|--|
| Augenerkrankungen | | verschwommenes Sehen* | Gesichtsfeldausfälle* | | optische Neuropathie*, optische Neuritis*, Verlust der Sehfähigkeit*, Veränderungen der Sehschärfe* oder des Farbsehens* |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Tinnitus | | | |
| 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 Unterhautzellgewebes | Pruritus, Hautausschlag | Urtikaria, Dermatitis, Diaphoresis | | | bullöse Hauterkrankungen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | | | | | epidermaler Nekrolyse, Angioödem, Alopezie |
| 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, Schmerzen an der Injektionsstelle, vermehrter Durst | | | |
| Untersuchungen | <u>Chemie:</u> erhöhte LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glucose (nicht nüchtern); vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium; erhöhte oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat <u>Hämatologie:</u> erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl; reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozyten | <u>Chemie:</u> erhöhtes Natrium oder Kalzium; reduzierter Glucosespiegel (nicht nüchtern); erhöhtes oder reduziertes Chlorid <u>Hämatologie:</u> erhöhte Retikulozytenzahl, reduzierte Neutrophilenzahl | | | |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|
| | zahl; erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen | | | | |
|--|---|--|--|--|--|

* Siehe Abschnitt 4.4

**Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5

† 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 Kindern und Jugendlichen (Alter bis zu 17 Jahre) haben keine Hinweise darauf erbracht, dass sich bei Linezolid das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen von dem bei Erwachsenen unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, 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 Hämo-perfusion vor. Auch die 2 Hauptmetaboliten des Linezolid 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Antibiotika.
 ATC-Code: J01XX08

Allgemeine Eigenschaften

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

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

Grenzwerte

Die vom "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" festgelegten MHK-Grenzwerte sind unten dargestellt:

EUCAST Empfehlungen (Version 7.1, 10.03.2017)

| | empfindlich | resistent |
|--|-------------|-----------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 4 mg/L | >4 mg/L |
| <i>Enterococcus</i> spp. | ≤ 4 mg/L | >4 mg/L |
| Streptokokken der Gruppe A, B, C und G* | ≤ 2 mg/L | >4 mg/L |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 2 mg/L | >4 mg/L |
| Nicht speziesspezifische MHK-Grenzwerte ¹ | ≤ 2 mg/L | >4 mg/L |

*Nicht empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht bekannt. Die Identifizierung und das Ergebnis des antimikrobiellen Empfindlichkeitstests eines solchen Isolates muss bestätigt und zu einem Referenzlabor geschickt werden.

¹Diese Grenzwerte werden nur angewendet, wenn kein speziesspezifischen Grenzwerte oder andere Empfehlungen (ein Strich oder ein Hinweis) in der speziesspezifischen Tabelle vorhanden sind.

Empfindlichkeit

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

| Kategorie |
|-----------------------------------|
| <u>Empfindliche Organismen</u> |
| Gram-positive Aerobier: |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Enterococcus faecium</i> * |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * |
| Koagulasenegative Staphylokokken |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> * |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> * |
| 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 wenige Daten vor, die die klinische Wirksamkeit belegen.

Resistenz

Kreuzresistenz

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

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 koagulase negativen Staphylokokken berichtet. Diese stand generell im Zusammenhang mit einer längeren Therapiedauer und mit dem Vorhandensein von Prothesenmaterialien und nicht-drainierten Abszessen. Wenn antibiotikaresistente Organismen im Krankenhausbereich auftreten, ist es wichtig, mit Nachdruck auf die Richtlinien zur Infektionskontrolle hinzuweisen.

Informationen aus klinischen Studien

Studien bei Kindern:

In einer offenen Studie wurde bei Kindern bis zu einem Alter von 11 Jahren die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) mit der von Vancomycin (10 bis 15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden) verglichen. Behandelt wurden Infektionen durch vermutete oder nachgewiesene resistente Gram-positive Pathogene (einschließlich nosokomiale Pneumonie, komplizierte Infektionen der Haut und der Hautstruktur, auf Katheter zurückzuführende Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache und andere Infekte). Die klinischen Heilungsraten in der auswertbaren Population waren 89,3 % (134/150) für Linezolid und 84,5 % (60/71) für Vancomycin (95 %-KI: -4,9, 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Linezolid wird nach oraler Gabe schnell und in großem Maße resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Dosierung erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und intravenöse Dosierung in einer Cross-over-Studie) ist vollständig (ca. 100 %). Die Resorption wird von Nahrungsmitteln nicht signifikant beeinflusst, und die Resorption der Suspension zum Einnehmen entspricht der, die mit einer Filmtablette erreicht wird.

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

In einer anderen Studie mit oraler Gabe von 600 mg Linezolid zweimal täglich bis zum Steady State wurde 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 2. 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 wurde in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten 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 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 Aminoethoxyacetyl-säure-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 Aminoethoxyacetyl-säure-Metabolit (PNU-142300) kommt seltener vor. Weitere, in geringem Umfang gebildete inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

Elimination

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wird Linezolid unter Steady-State-Bedingungen hauptsächlich im Urin als PNU-142586 (40 %), als unveränderte Substanz (30 %) und als PNU-142300 (10 %) ausgeschieden. 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.

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 Eliminationshalbwertszeit widerspiegelt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) zeigte sich nach Einmalapplikation von 600 mg Linezolid ein 7- bis 8-facher Anstieg der 2 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 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 beiden Hauptmetaboliten nach einigen Tagen Linezolid-Gabe etwa 10-Fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Peak-Plasmakonzentration von Linezolid blieb aber 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 (z. B. Child-Pugh A oder B) unverändert bleiben. Die Pharmakokinetik von Linezolid wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (z. B. Child-Pugh C) 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): 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 Kindern und Jugendlichen 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 Linezolid alle 8 Stunden täglich zu einer Exposition, die in etwa der nach 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen entspricht.

Bei bis zu einer Woche alten Neugeborenen erhöhte sich die systemische Clearance von Linezolid (pro kg Körpergewicht) in der ersten Lebenswoche rasch. Daher haben Neugeborene, denen 10 mg/kg alle 8 Stunden täglich verabreicht werden, die größte systemische Exposition am 1. Tag nach der Geburt. Eine übermäßige Akkumulation ist jedoch bei diesem Dosierungsschema in der 1. 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 haben Jugendliche, die 600 mg alle 12 Stunden täglich erhalten, eine ähnliche Exposition wie Erwachsene, denen die gleiche Dosis verabreicht wird.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ventrikulo-peritonealem 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 unterschiedliche Linezolid-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit zu messen.

Therapeutische Konzentrationen wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit nicht durchgängig erreicht bzw. konstant aufrechterhalten. Daher wird die Anwendung von Linezolid zur empirischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Infektionen des zentralen Nervensystems nicht empfohlen.

Ältere Menschen

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, 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. Anpassungen der Dosis sind daher nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Linezolid führte bei männlichen Ratten zu einer Abnahme der Fertilität und der Reproduktionsleistung bei annähernd humantherapeutischen Expositionen. Bei geschlechtsreifen Tieren war dieser Effekt reversibel.

Bei Jungtieren, die nahezu während der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, waren die Effekte jedoch nicht reversibel. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die durch Linezolid verursachten unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer 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 Expositionen bis zum 4-Fachen der 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 und 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 fetale Toxizität manifestierte sich in Form von verringertem Fetalgewicht, verminderter Verknöcherung der Sterna, erhöhter Jungtiersterblichkeit und leichter Reifungsverzögerung. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer entsprechenden 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 Konzentration auf, die auf Basis der AUC dem 0,06-fachen der beim Menschen erwarteten Konzentration entsprach. Bei dieser Tierart 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 KG/Tag eine leichte bis mäßige axonale Degeneration des Ischiasnervs beobachtet. Bei einer zwischenzeitlichen Nekropsie nach drei Monaten wurde auch bei einer männlichen Ratte eine leichte Degeneration des Ischiasnervs bei dieser Dosierung beobachtet. Um Hinweise auf eine Degeneration des Sehnervs zu finden, wurden empfindliche morphologische Untersuchungen an perfundiertem Gewebe vorgenommen. Nach 6 Monaten lag bei 2 von 3 männlichen Ratten eine leichte bis mäßige Degeneration des Sehnervs vor; aufgrund der akuten Natur dieser Befunde und ihrer asymmetrischen Verteilung war ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel jedoch fragwürdig. Die beobachtete Degeneration des Sehnervs war mikroskopisch mit einer bei älteren Ratten spontan auftretenden, unilateralen Degeneration des Sehnervs vergleichbar und stellt möglicherweise eine Verschlimmerung einer generellen Veränderung des Augenhintergrunds dar. Die präklinischen Befunde, die auf Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe und Genotoxizität basieren, ergaben kein spezifisches Risiko für die Anwendung beim Menschen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Informationen hinausgehen. Aufgrund der kurzen Anwendungsdauer und dem Fehlen einer Toxizität bei genetischen Studien wurden Untersuchungen zur Karzinogenität und Tumorbildung nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)

Natriumcitrat (E 331)

Citronensäure (E 330)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung) (E 524)

Salzsäure 36 % (zur pH-Wert Einstellung) (E 507)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Andere Substanzen sollen der Lösung nicht hinzugefügt werden. Falls Linezolid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden soll, ist jedes davon separat gemäß den jeweiligen Vorschriften anzuwenden. In ähnlicher Weise sollte bei Verwendung des gleichen intravenösen Zugangs für die Infusion verschiedener Arzneimittel der Zugang jeweils vor und nach der Anwendung von Linezolid mit einer kompatiblen Infusionslösung gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

Linezolid Baxter Infusionslösung ist bekanntermaßen physikalisch inkompatibel mit folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidin, Isothionat, Erythromycinlactobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

Liegen keine Kompatibilitätsstudien vor darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 24 Monate.

Nach dem Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Lösung nicht sofort verbraucht wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis bis zur Anwendung in der Originalverpackung (Schutzfolie und Umkarton) aufbewahren, um das Arzneimittel vor Lichteinflüssen zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 300 ml Polyolefinfilm Infusionsbeutel (PVC-frei) sind mit einem Twist off-Port und einem weiteren Port für Medikamente ausgestattet. Der Infusionsbeutel ist in einem Aluminium-Überbeutel eingepackt.

Jeder Umkarton enthält: 5 oder 30 Infusionsbeutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 prüfen. Falls Flüssigkeit austritt, Beutel nicht verwenden, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Die Lösung sollte vor Anwendung genau betrachtet werden, und nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden. Die Beutel sollten nicht in Reihe verbunden verwendet werden. Jede nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Angebrochene Beutel nicht erneut an den Zugang anschließen.

Linezolid Baxter Infusionslösung ist kompatibel mit den folgenden Lösungen: 5 % Glucoselösung zur intravenösen Infusion, 0,9 % Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion, Ringer-Lactat-Lösung zur Injektion (Hartmann-Lösung zur Injektion).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49, 3542CE Utrecht,
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

94688.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27 September 2017

10. STAND DER INFORMATION

13/ Februar /2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG