ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zyvoxid 100 mg/5 ml - Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Zubereitung mit 123 ml Wasser enthält 5 ml Suspension 100 mg Linezolid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
5 ml Suspension enthalten auch 1052.9 mg Saccharose, 500 mg Mannit (E-421), 35.0 mg Aspartam (E-951), 11.4 mg Natrium, nicht mehr als 16.8 mg Fructose, nicht mehr als 43.8 mg Sorbit (E-420), 10 mg Natriumbenzoat (E-211), nicht mehr als 1 mg Ethanol, entsprechend 1 mg/5 ml (0.02% w/v).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes bis gelb-oranges Granulat/Pulver mit Orangengeschmack. Kann weiße bis gelb-orange Klumpen oder weiße bis gelb-orange-braune Klumpen enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie
Ambulant erworbene Pneumonie

Zyvoxid ist zur Behandlung der nosokomialen und ambulant erworbenen Pneumonie bei Erwachsenen angezeigt, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass diese durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht werden.
Um zu entscheiden, ob Zyvoxid eine geeignete Behandlung darstellt, sollten die Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen oder Informationen zur Prävalenz von Resistenzen bei grampositiven Bakterien berücksichtigt werden (entsprechende Organismen siehe Abschnitt 5.1).

Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch gramnegative Erreger. Wenn ein gramnegativer Erreger nachgewiesen oder vermutet wird, muss gleichzeitig eine spezifische Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile (siehe Abschnitt 4.4)

Zur Behandlung von komplizierten Infektionen der Haut- und Weichteile bei Erwachsenen ist Zyvoxid **nur** angezeigt, wenn eine mikrobiologische Untersuchung zeigt, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht wird.

Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut und Weichteile, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, sollte Linezolid nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4). In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Eine Linezolid-Therapie sollte nur im stationären Bereich und nach Beratung durch einen einschlägigen

Spezialisten, wie z. B. einen Mikrobiologen oder einen Spezialisten für Infektionskrankheiten, begonnen werden.

Die offiziellen Richtlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zyvoxid-Infusionslösung, Filmtabletten oder Suspension zur oralen Anwendung können zur Initialbehandlung eingesetzt werden.
Patienten, die initial mit der parenteralen Darreichungsform behandelt werden, können auf eine der oralen Darreichungsformen umgestellt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. In solchen Fällen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Linezolid eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 100% besitzt.

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen:
Die Behandlungsdauer ist abhängig vom Erreger, von der Lokalisierung und dem Schweregrad der Infektion sowie vom klinischen Ansprechen des Patienten.

Die im Folgenden angeführten Empfehlungen zur Behandlungsdauer entsprechen der Behandlungsdauer, die in den klinischen Prüfungen angewendet wurde. Für einige Infektionsarten können kürzere Behandlungen geeignet sein, diese wurden aber nicht in klinischen Prüfungen geprüft.

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Anwendungsdauer über 28 Tage hinaus wurde nicht untersucht. (Siehe Abschnitt 4.4).

Bei Infektionen, die mit einer Bakteriämie einhergehen, ist eine Erhöhung der empfohlenen Dosierung bzw. Behandlungsdauer nicht erforderlich.

Die Dosierungsempfehlungen sind für die Infusionslösung und die Tabletten bzw. das Granulat gleich und lauten:

Infektionen	**Dosierung**	**Behandlungsdauer**
Nosokomiale Pneumonie	2-mal täglich 600 mg oral	10 - 14 aufeinander-folgende Tage
Ambulant erworbene Pneumonie		
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	2-mal täglich 600 mg oral	

Kinder und Jugendliche:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine generelle Empfehlung für eine Dosierung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten:
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Schwere Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min):
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Da bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die klinische Signifikanz einer höheren Exposition (bis zum Zehnfachen) für die beiden Hauptmetaboliten unbekannt ist, sollte Linezolid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden und nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Da ca. 30% einer Linezolid-Dosis während einer Hämodialyse über 3 Stunden entfernt werden, sollten

Patienten unter derartiger Behandlung Linezolid nach der Dialyse erhalten. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden durch eine Hämodialyse in gewissem Ausmaß entfernt, die Konzentrationen dieser Metaboliten sind aber nach einer Dialyse immer noch erheblich höher als diejenigen, die bei Patienten mit normaler oder leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion beobachtet wurden.

Daher sollte Linezolid bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, die sich einer Hämodialyse unterziehen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt keine Erfahrung zur Verabreichung von Linezolid an Patienten vor, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (KAPD) oder andere Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse) erhalten.

Eingeschränkte Leberfunktion:
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen allerdings nur begrenzte klinische Daten vor und es wird empfohlen, Linezolid nur bei solchen Patienten einzusetzen, bei denen der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung:
Die empfohlene Linezolid-Dosis wird 2-mal täglich oral verabreicht.

Verabreichung: Zum Einnehmen
Die Suspension zur oralen Anwendung kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

30 ml der rekonstituierten Suspension enthalten eine 600 mg Dosis (d. h.6 Messlöffel à 5 ml).

Die zubereitete Suspension sieht weiß bis gelb-orange aus.

Die Anleitung für die Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung finden Sie unter Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Wenn keine Einrichtungen zur engmaschigen Beobachtung und zur Blutdrucküberwachung verfügbar sind, sollte Linezolid nicht an Patienten mit folgender zugrunde liegender klinischer Symptomatik oderfolgender Begleitmedikation verabreicht werden:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Störung, akuten Verwirrtheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe Abschnitt 4.4), trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5 HT_1-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende sympathomimetische Wirkstoffe (einschließlich adrenerger Bronchodilatatoren, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin), blutdrucksteigernde Wirkstoffe (z.B. Epinephrin, Norepinephrin), dopaminerge Wirkstoffe (z.B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierversuche weisen darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können, dementsprechend sollte das Stillen vor Beginn und während einer Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression
Bei mit Linezolid behandelten Patienten wurde über Myelosuppression (einschließlich Anämie,

Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet. In Fällen, bei denen das Ergebnis bekannt ist, stiegen die betreffenden hämatologischen Parameter nach Absetzen von Linezolid wieder auf die Ausgangswerte an. Das Risiko für diese Auswirkungen scheint mit der Behandlungsdauer zusammenzuhängen. Ältere Patienten, die mit Linezolid behandelt werden, haben möglicherweise ein höheres Risiko für Blutdyskrasien als jüngere. Thrombozytopenie kann häufiger bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auftreten, unabhängig davon, ob unter Dialyse oder nicht und bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Blutbildes empfohlen bei Patienten:

- mit einer vorbestehenden Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie.
- die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, welche den Hämoglobin-Spiegel senken, das Blutbild herabsetzen oder die Thrombozytenzahl oder -funktion nachteilig beeinflussen.
- mit schwerer Niereninsuffizienz oder mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung.
- deren Behandlung mehr als 10 - 14 Tage dauert.

Linezolid sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn eine engmaschige Überwachung der Hämoglobin-Spiegel, des Blutbildes und der Thrombozytenzahl möglich ist.

Tritt während einer Linezolid-Behandlung eine signifikante Myelosuppression auf, sollte die Behandlung abgebrochen werden, es sei denn, eine Fortsetzung ist unbedingt erforderlich; in diesem Fall sollten eine eingehende Überwachung des Blutbildes und geeignete Behandlungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Darüber hinaus wird empfohlen, das gesamte Blutbild (einschließlich Hämoglobin-Spiegel, Thrombozyten und Gesamt- und Differential-Leukozyten-Zahl) bei Patienten unter Linezolid wöchentlich unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbildes zu überwachen.

In Compassionate-Use-Studien wurde bei Patienten, die Linezolid länger als die maximale empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen erhielten, eine höhere Inzidenz von schwerwiegender Anämie berichtet. Bei diesen Patienten war häufiger eine Bluttransfusion notwendig. Auch seit der Markteinführung wurde über Fälle von Anämie berichtet, bei denen eine Bluttransfusion erforderlich war, wobei dies häufiger bei Patienten, die länger als 28 Tage mit Linezolid behandelt wurden, auftrat.

Seit der Markteinführung wurde über Fälle von sideroblastischer Anämie berichtet. Sofern der Anfangszeitpunkt der Anämie bekannt war, handelte es sich meistens um Patienten, die länger als 28 Tage mit Linezolid behandelt wurden. Nach Beendigung der Linezolid-Therapie bildete sich die Anämie bei den meisten Patienten mit oder ohne gezielte Behandlung vollständig oder teilweise zurück.

Ungleiche Verteilung der Mortalität in einer klinischen Studie bei Patienten mit katheterbedingten grampositiven Blutinfektionen
In einer offenen Studie an schwer kranken Patienten mit Infektionen, bedingt durch intravaskuläre Katheter, wurde bei den mit Linezolid behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin behandelten Patienten eine erhöhte Mortalität [78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16,0%)] beobachtet. Der wichtigste Faktor mit Auswirkung auf die Mortalitätsrate war der grampositive Infektionsstatus zu Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit Infektionen durch ausschließlich grampositive Erreger war die Mortalitätsrate in beiden Gruppen ähnlich (Odds Ratio 0,96; 95% Konfidenzintervall 0,58 - 1,59), sie war jedoch im Linezolid-Arm bei Patienten mit einem anderen oder gar keinem Erreger zu Behandlungsbeginn (Odds Ratio 2,48; 95% Konfidenzintervall 1,38 - 4,46) signifikant höher ($p = 0,0162$). Das Ungleichgewicht war während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation am größten. Im Linezolid-Arm kam es während der Studie bei einer größeren Anzahl von Patienten zu Infektionen mit gramnegativen Erregern und Todesfällen aufgrund von gramnegativ und polymikrobiell bedingten Infektionen. Daher sollte Linezolid bei Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut und Weichteile, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, nur angewendet werden, wenn keine alternativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.1). In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe und Colitis
Antibiotikabedingte Diarrhoe und Colitis, einschließlich pseudomembranöser Colitis und *Clostridioides difficile*-assoziierter Diarrhoe, werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Linezolid,

berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn Patienten während oder nach einer Behandlung mit Linezolid an schweren Durchfällen leiden. Wenn eine antibiotikabedingte Diarrhoe oder Colitis vermutet oder bestätigt wird, müssen Antibiotika, einschließlich Linezolid, abgesetzt und unverzüglich geeignete therapeutische Maßnahmen initiiert werden. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind in solchen Fällen kontraindiziert.

Laktatazidose
Es liegen Berichte über das Auftreten von Laktatazidose unter der Anwendung von Linezolid vor. Patienten, die während der Behandlung mit Linezolid Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose aufweisen, wie etwa wiederkehrende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, niedrige Bicarbonatspiegel oder Hyperventilierung, sollten unverzüglich eine medizinische Beratung einholen. Falls eine Laktatazidose auftritt, müssen die Vorteile einer weiteren Anwendung von Linezolid gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.

Mitochondriale Dysfunktion
Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Infolgedessen kann es zu Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Anämie und (optische und periphere) Neuropathie kommen; diese Ereignisse treten häufiger auf, wenn die Behandlung über 28 Tage hinausgeht.

Serotonin-Syndrom
Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Linezolid und serotonergen Substanzen, einschließlich Antidepressiva, wie z.B. selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Opioide, liegen Spontanmeldungen bezüglich eines Serotonin-Syndroms vor (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Linezolid und serotonergen Arzneimitteln, wenn nicht unbedingt notwendig, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, müssen die Patienten sorgfältig im Hinblick auf Symptome eines Serotonin-Syndroms, wie kognitive Funktionsstörungen, Hyperpyrexie, Hyperreflexie und Koordinationsstörungen, beobachtet werden. Wenn solche Symptome auftreten, muss der Arzt erwägen, eines der beiden oder beide Arzneimittel abzusetzen. Wenn das gleichzeitig verabreichte serotonerge Arzneimittel abgesetzt wird, können Absetzsymptome auftreten.

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

Hyponatriämie und SIADH
Hyponatriämie und/oder das Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonausschüttung (SIADH) wurden bei einigen mit Linezolid behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, den Serumnatriumspiegel bei Patienten mit dem Risiko einer Hyponatriämie, wie z. B. bei älteren Patienten oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Natriumspiegel im Blut senken können (z. B. Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid), regelmäßig zu überwachen.

Periphere und optische Neuropathie
Bei Patienten unter einer Behandlung mit Zyvoxid wurde über das Auftreten einer peripheren und optischen Neuropathie sowie einer optischen Neuritis, manchmal bis zum Verlust des Sehvermögens, berichtet, insbesondere wenn sie länger als die empfohlene maximale Anwendungsdauer von 28 Tagen behandelt wurden.

Es sollte allen Patienten nahegelegt werden, Symptome einer Sehverschlechterung, wie etwa Veränderungen der Sehschärfe und der Farbenwahrnehmung, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldstörungen, zu melden. In solchen Fällen ist eine unverzügliche Abklärung mit allfälliger Überweisung an einen Augenarzt erforderlich. Wenn Patienten länger als die empfohlene 28 Tage mit Zyvoxid behandelt werden, sollte ihre Sehfunktion in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Beim Auftreten einer peripheren oder optischen Neuropathie sollte die Behandlung mit Zyvoxid nur weitergeführt werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Wenn Linezolid Patienten verabreicht wird, die antimykobakterielle Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, kann es zu einem erhöhten Risiko für Neuropathien kommen.

Konvulsionen

Unter einer Behandlung mit Zyvoxid wurde über das Auftreten von Konvulsionen berichtet. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für Krampfanfälle. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt über bereits früher aufgetretene Krampfanfälle zu informieren.

Monoaminooxidase-Hemmer

Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver Hemmer der Monoaminooxidase (MAOH); bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Interaktionsstudien und zur Sicherheit von Linezolid vor, wenn es bei Patienten angewendet wurde, die aufgrund einer Grunderkrankung und/oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Daher wird die Anwendung von Linezolid unter diesen Umständen nicht empfohlen, es sei denn, eine engmaschige Beobachtung und Überwachung des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung zusammen mit tyraminreicher Nahrung

Den Patienten soll geraten werden, keine großen Mengen an tyraminreicher Nahrung zu sich zu nehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Superinfektion

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

Die Anwendung von Antibiotika kann gelegentlich zu einem Überwuchern mit nicht-empfindlichen Organismen führen. Zum Beispiel kam es in klinischen Studien bei etwa 3% der Patienten unter der empfohlenen Linezolid-Dosierung zu einer arzneimittelbedingten Candidiasis. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Besondere Populationen

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

Es wird empfohlen, Linezolid an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur zu verabreichen, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Beeinträchtigung der Fertilität

Linezolid führte bei erwachsenen männlichen Ratten bei Expositionsspiegeln, die in etwa den beim Menschen zu erwartenden entsprechen, zu einer reversiblen Abnahme der Fertilität und induzierte eine abnorme Morphologie der Spermien; die möglichen Auswirkungen von Linezolid auf das männliche Reproduktionssystem des Menschen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Klinische Studien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei einer Anwendungsdauer über 28 Tage hinaus wurde nicht untersucht.

In kontrollierten klinischen Studien waren keine Patienten mit diabetischen Fußläsionen, Dekubitus oder ischämischen Schäden, schweren Verbrennungen oder Gangrän eingeschlossen. Aus diesem Grund sind die Erfahrungen mit Linezolid in der Behandlung dieser Erkrankungen begrenzt.

Sonstige Bestandteile
Aspartam
Die zubereitete Suspension zum Einnehmen enthält Aspartam (siehe Abschnitt 2), was eine Phenylalanin-Quelle mit einer Äquivalenzdosis von 20 mg/5 ml darstellt. Daher kann diese Darreichungsform für Personen mit einer Phenylketonurie (PKU) schädlich sein. Für Patienten mit einer Phenylketonurie werden Zyvoxid Infusionslösung oder Zyvoxid Filmtabletten empfohlen.

Fructose, Sorbit, Saccharose, Mannit
Die Suspension enthält auch Saccharose, Fructose, Sorbit (eine Quelle für Fructose) und Mannit (siehe Abschnitt 2). Daher sollte die Suspension nicht an Patienten mit seltenen hereditären Problemen einer Fructoseintoleranz (HFI), Glucose-Galactose Stoffwechselstörung oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz gegeben werden.

Orale Produkte, die Fructose enthalten, können die Zähne schädigen, wenn sie häufig oder über einen längeren Zeitraum (z. B. über zwei Wochen oder länger) eingenommen werden.

Wegen des Gehaltes an Mannit und Sorbit kann die Suspension eine geringfügig laxative Wirkung zeigen.

Natrium
Das Arzneimittel enthält 11.4 mg Natrium (siehe Abschnitt 2) pro 5 ml Dosis, entsprechend 0.57% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Bei Patienten, die eine Natrium-Diät einhalten, ist der Natriumgehalt zu berücksichtigen.

Natriumbenzoat
Dieses Arzneimittel enthält Natriumbenzoat (siehe Abschnitt 2). Benzoate können den Gehalt an nicht konjugiertem Bilirubin erhöhen, indem sie Bilirubin von Albumin verdrängen, was die Neugeborenengelbsucht verstärken kann. Neonatale Hyperbilirubinämie kann zu Kernikterus (nicht konjugierte Bilirubinablagerungen im Gehirngewebe) und Enzephalopathie führen.

Ethanol
Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 1 mg Ethanol (siehe Abschnitt 2) pro 5 ml Dosis, was weniger als 0,025 ml Bier oder 0,01 ml Wein entspricht. Die geringe Menge an Ethanol in diesem Arzneimittel hat keine spürbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminooxidase-Hemmer
Linezolid ist ein reversibler, nicht selektiver Hemmer der Monoaminooxidase (MAO-Hemmer). Es liegen sehr beschränkte Daten aus Interaktionsstudien und zur Sicherheit von Linezolid bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das Risiko einer MAO-Hemmung mit sich bringen, vor. Daher wird Linezolid für die Anwendung unter solchen Umständen nicht empfohlen, es sei denn, eine engmaschige Beobachtung und Überwachung des Patienten ist möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Mögliche Interaktionen, die zur Blutdruckerhöhung führen
Bei normotensiven gesunden Probanden verstärkte Linezolid den Blutdruckanstieg, der durch Pseudoephedrin und Phenylpropanolaminhydrochlorid verursacht wurde. Eine gleichzeitige Gabe von Linezolid und entweder Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin führte zu einem mittleren Anstieg des systolischen Blutdrucks um 30 - 40 mm Hg, im Vergleich zu 11 - 15 mm Hg Anstieg unter Linezolid allein, 14 - 18 mm Hg unter Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin allein und 8 - 11 mm Hg unter Placebo. Vergleichbare Studien wurden mit hypertensiven Personen nicht durchgeführt. Es wird empfohlen, Arzneimittel mit einer vasopressiven Wirkung, einschließlich dopaminerger Arzneistoffe, vorsichtig zu titrieren, um das erwünschte Ansprechen bei gleichzeitiger Verabreichung von Linezolid zu erzielen.

Mögliche serotonerge Interaktionen
Die möglichen Arzneistoff-Wechselwirkungen mit Dextrometorphan wurden an gesunden Freiwilligen

untersucht. Die Probanden erhielten Dextrometorphan (zwei 20 mg-Dosen im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei normalen Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotonin-Syndroms (Verwirrung, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphorese und Hyperpyrexie) gesehen.

Erfahrungen seit der Markteinführung: es wurde bei einem Patienten während der Behandlung mit Linezolid und Dextromethorphan über das Auftreten von Symptomen eines Serotonin-Syndroms berichtet, die zu einem Abbruch beider Medikationen führte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Linezolid und serotonergen Substanzen, einschließlich Antidepressiva wie z.B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Opioide, wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und im Abschnitt 4.4 wird beschrieben, wie Patienten, bei denen eine gleichzeitige Behandlung mit Linezolid und serotonergen Arzneimitteln unbedingt notwendig ist, betreut werden müssen.

Anwendung zusammen mit tyraminreicher Nahrung
Bei Probanden, die sowohl Linezolid als auch weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wurden keine signifikanten Auswirkungen auf den Blutdruck beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass es ausreicht, die exzessive Aufnahme von Nahrung und Getränken mit hohem Tyramin-Gehalt zu vermeiden (z.B. reifer Käse, Hefeextrakte, nicht destillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte wie z.B. Sojasauce).

Arzneimittel, die durch das Cytochrom-P450 metabolisiert werden
Linezolid wird durch das Cytochrom-P450 (CYP)-Enzym-System nicht messbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten humanen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Entsprechend induziert Linezolid bei Ratten nicht die P450-Isoenzyme. Daher sind mit Linezolid keine CYP-450-induzierten Arzneistoff-Wechselwirkungen zu erwarten.

Rifampicin
Die Wirkung von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurde an 16 gesunden, erwachsenen, männlichen Probanden untersucht; diese wurden 2,5 Tage lang mit 600 mg Linezolid zweimal täglich allein oder zusammen mit Rifampicin 600 mg einmal täglich für 8 Tage behandelt. Rifampicin reduzierte die C_{max} und AUC von Linezolid um durchschnittlich 21% [90% Konfidenzintervall: 15 - 27] bzw. 32% [90% Konfidenzintervall: 27 - 37]. Der Mechanismus und die klinische Bedeutung dieser Interaktion sind unbekannt.

Warfarin
Wenn im Steady-State zur Linezolid-Therapie Warfarin hinzugefügt wird, kommt es bei gemeinsamer Verabreichung zu einer 10%-Reduktion der durchschnittlichen maximalen INR, mit einer 5%-Reduktion in der AUC-INR. Es liegen unzureichende Daten von Patienten vor, die Warfarin und Linezolid erhalten haben, um die eventuelle klinische Signifikanz dieser Befunde zu bewerten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für die Anwendung von Linezolid bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Studien bei Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Für den Menschen besteht ein mögliches Risiko.

Linezolid darf während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich, d. h. nur wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit
Daten aus tierexperimentellen Studien lassen vermuten, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen; dementsprechend sollte Stillen vor Beginn und während der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität
In tierexperimentellen Studien führte Linezolid zu einer Verringerung der 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 einer Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel oder Symptome einer Sehverschlechterung (wie in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben) auftreten können, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen kein Auto zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien auftraten, in denen mehr als 6000 erwachsene Patienten die empfohlenen Linezolid-Dosierungen bis zu 28 Tage erhielten, wobei die Häufigkeit auf den Daten jeglicher Kausalität beruht.
Am häufigsten wurden Diarrhoe (8,9%), Übelkeit (6,9%), Erbrechen (4,3%) und Kopfschmerzen (4,2%) berichtet.

Die am häufigsten berichteten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie führten, waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Etwa 3% der Patienten beendeten die Behandlung wegen eines arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisses.

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

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

Systemorgan-klasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Sehr selten (< 1/ 10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitären Erkrankungen	Candidiasis orale Candidiasis vaginale Candidiasis Pilzinfektionen	Antibiotika-assoziierte Colitis, einschließlich pseudo-membranöser Colitis* Vaginitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozyto-penie* Anämie*†	Panzytopenie* Leukopenie* Neutropenie Eosinophilie	sideroblastische Anämie*		Myelosuppression*
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie		

Systemorgan-klasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/ 10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyponatriämie Hypoglykämie	Laktatazidose*		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacks-veränderungen (metallischer Geschmack), Schwindel	Konvulsionen* periphere Neuropathie* Hypästhesie Parästhesie			Serotonin-Syndrom**
Augen-erkrankungen		Optische Neuropathie* Verschwom-menes Sehen*	Gesichtsfeld-störungen*		optische Neuritis* Sehverlust* Änderungen der Sehschärfe und der Farbenwahrnehmung*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Herz-erkrankungen		Arrhythmie (Tachykardie)			
Gefäß-erkrankungen	Hypertonie	Transitorische ischämische Attacken Phlebitis Thrombo-phlebitis			
Erkrankungen des Gastro-intestinaltraktes	Diarrhoe Übelkeit Erbrechen lokalisierte oder allgemeine abdominale Schmerzen Verstopfung Dyspepsie	Pankreatitis Gastritis aufgetriebener Bauch Mundtrocken-heit Glossitis weicher Stuhl Stomatitis Zungen-verfärbung oder –veränderung	Oberflächliche Zahnverfärbung schwarze Haarzunge		

Systemorgan-klasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/ 10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallen-erkrankungen	Abnormale Leberfunktions-werte Erhöhung von ALT, AST oder alkalischer Phosphatase	Erhöhung des Gesamt-bilirubins			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Pruritus Hautausschlag	Angioödem Urtikaria bullöse Dermatitis Diaphorese	toxische epidermale Nekrolyse[#] Stevens-Johnson-Syndrom[#] Hypersensitivitäts-Vaskulitis		Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rhabdomyolyse*		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung von BUN	Nierenversagen, Erhöhung des Kreatinins Polyurie			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Vulvovaginale Störungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Fieber lokalisierte Schmerzen	Schüttelfrost Müdigkeit Schmerzen an der Injektionsstelle verstärkter Durst			

Systemorgan-klasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/ 10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Untersuchungen	Laborchemie: Anstieg von LDH, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder postprandialen Glucosespiegeln Abnahme von Gesamtprotein, Albumin, Natrium oder Calcium Anstieg oder Abnahme von Kalium oder Bicarbonat Hämatologie: Anstieg der Neutrophilen und Eosinophilen Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozyten Anstieg oder Abnahme der Thrombozyten oder Leukozyten	Laborchemie: Anstieg von Natrium oder Calcium Abnahme der postprandialen Glucosespiegel Anstieg oder Abnahme von Chloridspiegeln Hämatologie: Anstieg der Retikulozyten-Zahl Abnahme der Neutrophilen			

* Siehe Abschnitt 4.4
** Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5
# Berechnung der Häufigkeit der Nebenwirkungen unter Verwendung der Dreierregel
† Siehe unten

Die folgenden Nebenwirkungen von Linezolid wurden in einzelnen Fällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Abdominalschmerzen, transitorische ischämische Attacken und Hypertonie.

† In kontrollierten klinischen Studien, in denen Linezolid bis zu 28 Tage lang verabreicht wurde, kam es bei 2,0% der Patienten zu einer Anämie. In einem Compassionate-Use-Programm mit lebensbedrohlichen Infektionen und zugrundeliegenden Begleiterkrankungen kam es bei 2,5% (33/1326) der Patienten, die Linezolid über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhielten, zu einer Anämie; dieser Prozentsatz betrug 12,3% (53/430) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden. Der Anteil der Fälle von arzneimittelbedingten, schwerwiegenden Anämien, die eine Bluttransfusion erforderten, betrug 9% (3/33) bei Patienten, die bis zu 28 Tage lang mit Linezolid behandelt wurden, und 15% (8/53) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche
Sicherheitsdaten aus klinischen Studien basierend auf mehr als 500 pädiatrischen Patienten (Geburt bis 17 Jahre) liefern keine Hinweise auf ein unterschiedliches Sicherheitsprofil bei Kindern und Erwachsenen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Allerdings kann die folgende Information nützlich sein: Unterstützende Maßnahmen zusammen mit der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration sind empfehlenswert. Etwa 30% einer Linezolid-Dosis werden während einer Hämodialyse über 3 Stunden entfernt, es liegen aber keine Daten zur Entfernung von Linezolid mittels Peritonealdialyse oder Hämoperfusion vor. Die zwei Hauptmetaboliten von Linezolid werden teilweise auch durch Hämodialyse entfernt.

Anzeichen für eine Toxizität bei Ratten nach Linezolid-Dosen von 3000 mg/kg/Tag waren verminderte Aktivität und Ataxie, während es bei Hunden, die mit 2000 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu Erbrechen und Tremor kam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika, ATC-Code: J01XX08.

Wirkmechanismus
Linezolid ist ein synthetischer, antibakterieller Wirkstoff, der zu einer Gruppe antimikrobieller Substanzen namens Oxazolidinonen gehört. Linezolid besitzt in-vitro Aktivität gegenüber aeroben grampositiven Bakterien und anaeroben Mikroorganismen. Linezolid hemmt durch einen einzigartigen Wirkmechanismus selektiv die bakterielle Proteinsynthese. Es bindet spezifisch an einer Seite des Bakterien-Ribosoms (23S der 50S Untereinheit) und verhindert die Bildung eines funktionellen 70S Initierungs-Komplexes; dieser stellt einen wesentlichen Bestandteil des Translationsvorgangs dar.

Der postantibiotische Effekt (PAE) *in vitro* von Linezolid beträgt für *Staphylococcus aureus* etwa 2 Stunden. Bei der Bestimmung in Tiermodellen beträgt der in vivo PAE 3,6 und 3,9 Stunden für *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. In den Tierstudien wurde als pharmakodynamische Schlüsselparameter für die Wirksamkeit jene Zeit angesehen, in der die Linezolid-Plasmaspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) für den jeweiligen Keim überschritten.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Linezolid festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Empfindlichkeit
Das Auftreten von Resistenzen kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung des Arzneimittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheint.

Kategorie
Empfindliche Erreger **Grampositive Aerobier:** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Koagulase-negative Staphylokokken *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Gruppe C-Streptokokken Gruppe G-Streptokokken **Grampositive Anaerobier:** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus*-Spezies
Resistente Erreger *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria*-Spezies *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas*-Spezies

* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate bei zugelassenen Indikationen nachgewiesen.

Obwohl Linezolid *in vitro* Aktivität gegenüber *Legionella, Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* zeigt, sind die vorliegenden Daten unzureichend, um eine klinische Wirksamkeit zu belegen.

Resistenz
Kreuzresistenz
Der Wirkungsmechanismus von Linezolid unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen. In-vitro Studien mit klinischen Isolaten (einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Vancomycin-resistenter Enterokokken und Penicillin- und Erythromcin-resistenter Streptokokken) weisen darauf hin, dass Linezolid im Allgemeinen auch bei solchen Organismen wirksam ist, die gegenüber einer oder mehreren anderen Antibiotikaklassen resistent sind.

Resistenzen gegenüber Linezolid stehen mit Punktmutationen in der 23S rRNA in Zusammenhang.

Wie bei anderen Antibiotika wurde auch bei Linezolid eine zunehmende Verminderung der Empfindlichkeit beobachtet, wenn es bei Patienten mit schwer behandelbaren Infektionen und/oder über längere Zeiträume angewendet wurde. Eine Resistenz gegen Linezolid wurde für Enterokokken, Staphylococcus aureus und koagulase-negative 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

Pädiatrische Studien
Eine offene Studie an Kindern von der Geburt bis zum Alter von 11 Jahren untersuchte die Wirksamkeit von Linezolid (10 mg/kg alle 8 Stunden) in der Behandlung von Infektionen, die vermutlich oder bekanntlich durch resistente grampositive Bakterien verursacht wurden (einschließlich nosokomialer Pneumonie, komplizierter Infektionen der Haut und Weichteile, katheterbedingter Bakteriämie, Bakteriämie unbekannter Ursache, und anderer Infektionen) im Vergleich zu Vancomycin (10-15 mg/kg alle 6 bis 24 Stunden). Die klinischen Heilungsraten in der klinisch auswertbaren Population betrugen 89,3% (134/150) für Linezolid bzw. 84,5% (60/71) für Vancomycin (95% Konfidenzintervall: -4,9 – 14,6).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zyvoxid enthält hauptsächlich (s)-Linezolid, das biologisch wirksam ist und zu inaktiven Derivaten metabolisiert wird.

Resorption
Linezolid wird nach oraler Gabe rasch und weitgehend resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung erreicht.
Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Linezolid (orale und i.v.-Dosierung in einer Crossover-Studie) ist vollständig (etwa 100%).
Die Resorption wird durch Nahrung nicht signifikant beeinflusst, die Resorption der oralen Suspension ist vergleichbar mit jener, die mit den Filmtabletten erreicht wird.

Nach zweimal täglicher i.v.-Gabe von 600 mg wurden für Linezolid im Plasma C_{max} und C_{min} (Mittelwert und [SD]) bis zum Steady-State mit 15,1 [2,5] mg/l bzw. 3,68 [2,68] mg/l bestimmt.

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

Verteilung
Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt im Durchschnitt ca. 40 - 50 Liter bei gesunden Erwachsenen und entspricht in etwa dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 31% und ist nicht konzentrationsabhängig.

Bei einer begrenzten Anzahl von Personen in Studien an Probanden wurden die Linezolid-Konzentrationen nach Mehrfachdosierung in verschiedenen Flüssigkeiten untersucht. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und Schweiß zum Plasma lag bei 1,2:1,0 bzw. 0,55:1,0. Das Verhältnis in der Epithelwandflüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge betrug 4,5:1,0 und 0,15:1,0, gemessen bei C_{max} im Steady-State.
In einer kleinen Studie an Probanden mit ventrikulär-peritonealen Shunts und praktisch nicht-entzündeten Meningen betrug das Verhältnis nach Mehrfachgabe von Linezolid in der Zerebrospinalflüssigkeit zum Plasma bei der C_{max} 0,7:1,0.

Biotransformation
Linezolid wird hauptsächlich durch Oxidation des Morpholin-Ringes metabolisiert, was überwiegend zur Bildung von zwei inaktiven offenkettigen Carboxylsäure-Derivaten führt, dem Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) und dem Hydroxyethylglycin-Metabolit. Der Hydroxyethylglycin-Metabolit (PNU-142586) ist der Hauptmetabolit beim Menschen; es wird angenommen, dass er durch einen nicht-enzymatischen Vorgang gebildet wird. Der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (PNU-142300) kommt seltener vor. Andere, seltener vorkommende inaktive Metaboliten wurden beschrieben.

Elimination
Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wird Linezolid unter Steady-State Bedingungen hauptsächlich in den Urin als PNU-142586 (40%), Ausgangssubstanz (30%) und PNU-142300 (10%) ausgeschieden. Es wird praktisch keine Ausgangssubstanz in den Faeces gefunden, wobei etwa 6% und 3% jeder Dosis als PNU-142586 und PNU-142300 auftreten. Die

Eliminationshalbwertszeit von Linezolid beträgt durchschnittlich etwa 5 - 7 Stunden.

Die nicht-renale Clearance entspricht ungefähr 65% der Gesamtclearance von Linezolid. Mit steigender Linezolid-Dosis wird ein geringer Anteil an nicht-linearer Clearance beobachtet. Dies beruht offensichtlich auf einer bei hohen Linezolid-Konzentrationen niedrigeren renalen und nicht-renalen Clearance. Der Unterschied in der Clearance ist jedoch gering und widerspiegelt sich nicht in der Eliminationshalbwertszeit.

Besondere Patientengruppen
Eingeschränkte Nierenfunktion: Im Plasma von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zeigte sich nach einer Einzelgabe von 600 mg Linezolid ein 7 - 8facher Anstieg der zwei Hauptmetaboliten im Plasma. Jedoch trat für die Ausgangssubstanz kein Anstieg der AUC auf. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid teilweise durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten nach Einzeldosen von 600 mg nach der Dialyse immer noch beträchtlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.
Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen 21 regelmäßig hämodialysiert wurden, lagen die Spitzenplasmakonzentrationen beider Hauptmetaboliten nach mehrtägiger Dosierung beim 10fachen der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachteten. Die Spitzenplasmawerte von Linezolid waren nicht betroffen.

Die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen wurde nicht festgestellt, da zur Zeit begrenzte Sicherheitsdaten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh Klasse A oder B) die Pharmakokinetik von Linezolid, PNU-142300 und PNU-142586 nicht verändert wird. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (d. h. Child-Pugh Klasse C) wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht. Da Linezolid jedoch durch einen nicht-enzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist daher nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion zu einer signifikanten Veränderung der Metabolisierung führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (Alter < 18 Jahre): Da die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) unzureichend sind, wird die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es sind weitere Studien notwendig, um sichere und wirksame Dosisempfehlungen festlegen zu können. In pharmakokinetischen Studien zeigte sich, dass die Linezolid-Clearance (auf Basis von kg Körpergewicht) nach Einzel- und Mehrfachgaben an Kinder (1 Woche bis 12 Jahre alt) bei pädiatrischen Patienten größer war als bei Erwachsenen, jedoch mit zunehmendem Alter abnahm.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren ergab die tägliche Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden in etwa eine Exposition, die mit 600 mg zweimal täglich bei Erwachsenen erreicht wurde.

Bei Neugeborenen im Alter bis zu 1 Woche nimmt die systemische Linezolid-Clearance (auf Basis von kg Körpergewicht) in der ersten Lebenswoche rasch zu. Daher haben Neugeborene bei einer täglichen Verabreichung von 10 mg/kg alle 8 Stunden die größte systemische Exposition am ersten Tag nach der Geburt. Es ist jedoch bei dieser Dosierung keine übermäßige Kumulation in der ersten Lebenswoche zu erwarten, da die Clearance in dieser Zeit rasch zunimmt.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt) war die Pharmakokinetik von Linezolid nach einer Gabe von 600 mg ähnlich wie bei Erwachsenen. Somit ist die Exposition bei Jugendlichen nach täglicher Verabreichung von 600 mg alle 12 Stunden ähnlich wie bei Erwachsenen nach Verabreichung der gleichen Dosis.

Bei pädiatrischen Patienten mit ventrikulo-peritonealen Shunts, die 10 mg/kg Linezolid entweder alle 12 oder alle 8 Stunden erhielten, wurden sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachdosen von Linezolid variable Konzentrationen von Linezolid in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) beobachtet. Es konnten

keine konsistenten therapeutischen Konzentrationen in der CSF erreicht oder aufrechterhalten werden. Daher kann die Anwendung von Linezolid für die empirische Behandlung von Kindern mit Infektionen des Zentralnervensystems nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber ist die Pharmakokinetik von Linezolid nicht signifikant verändert.

Weibliche Patienten: Frauen haben ein geringfügig niedrigeres Verteilungsvolumen als Männer, die durchschnittliche Clearance ist auf das Körpergewicht korrigiert um etwa 20% reduziert. Die Plasmakonzentrationen liegen bei Frauen höher, was zum Teil auf Unterschiede im Körpergewicht zurückzuführen ist. Da sich allerdings die durchschnittliche Halbwertszeit für Linezolid bei Frauen und Männern nicht signifikant unterscheidet, ist nicht zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen signifikant über den als gut verträglich geltenden ansteigen. Daher sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Linezolid verringerte bei männlichen Ratten die Fertilität und Reproduktion, bei Expositionsspiegeln, die in etwa denen beim Menschen entsprechen. Bei sexuell reifen Tieren waren diese Effekte reversibel. Allerdings bildeten sich bei juvenilen Tieren, die nahezu über die gesamte Zeit der Sexualentwicklung mit Linezolid behandelt wurden, diese Wirkungen nicht zurück.
Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine abnorme Spermienmorphologie und eine epitheliale Zellhypertrophie und Hyperplasie in der Epididymis beobachtet. Linezolid schien die Reifung von Rattenspermatozoen zu beeinflussen. Eine zusätzliche Gabe von Testosteron zeigte keine Beeinflussung der Linezolid-vermittelten Wirkungen auf die Fertilität. Bei Hunden wurde nach einer Behandlungsdauer von einem Monat keine epididymale Hypertrophie beobachtet, obwohl Gewichtsveränderungen bei Prostata, Testes und Epididymis offensichtlich waren.

Reproduktionstoxizitätsstudien bei Mäusen und Ratten erbrachten bei Expositionsspiegeln, die um das 4fache höher waren bzw. jenen beim Menschen entsprachen, keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Bei Mäusen waren die gleichen Linezolid-Konzentrationen für die Muttertiere toxisch und wurden mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des Körpergewichtes bei den Föten und einer Verschlechterung der normalen genetischen Prädisposition für Brustbeinveränderungen im verwendeten Mäusestamm in Zusammenhang gebracht.
Bei Ratten wurde bei Expositionen, die niedriger als die klinischen Expositionen waren, eine geringfügige Toxizität bei den Muttertieren beobachtet.
Eine leichte fetale Toxizität, die sich in einer Abnahme des Körpergewichts der Föten und einer verringerten Ossifikation des Brustknochens manifestierte, wurde beobachtet. Es wurde festgestellt, dass die Zahl der überlebenden Nachkommen verringert und der Reifeprozess geringgradig verzögert war. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität.
Bei Kaninchen zeigte sich nur dann eine Abnahme des Körpergewichts der Föten, wenn es nach niedriger Exposition (dem 0,06fachen der erwarteten Humanexposition basierend auf den AUCs) zu einer Toxizität bei den Muttertieren (klinische Anzeichen, reduzierte Gewichtszunahme und Futteraufnahme) kam. Diese Tierart reagiert bekanntlich empfindlich auf die Wirkungen von Antibiotika.

Linezolid und seine Metaboliten werden in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden; die beobachteten Konzentrationen lagen höher als die im mütterlichen Plasma.

Linezolid führte bei Ratten und Hunden zu einer reversiblen Myelosuppression.
Bei Ratten, die 6 Monate lang orales Linezolid erhielten, wurde bei einer Dosis von 80 mg/kg/Tag eine geringfügige bis leichte, nicht-reversible axonale Degeneration der Ischiasnerven beobachtet; auch bei einer nach 3 Monaten zwischenzeitlich durchgeführten Nekropsie wurde bei dieser Dosierung eine geringfügige Degeneration des Ischiasnerves bei einer männlichen Ratte beobachtet. Zum Nachweis einer Degeneration des Sehnerves wurde eine sensitive morphologische Evaluierung von perfusionsfixiertem Gewebe durchgeführt. Nach 6-monatiger Behandlung wurde eine geringfügige bis mäßige Degeneration des Sehnerves bei 2 von 3 männlichen Ratten nachgewiesen, ein direkter Zusammenhang mit dem Arzneimittel war jedoch wegen der akuten Art und der asymmetrischen Verteilung des Ergebnisses nicht

eindeutig feststellbar. Die beobachtete Degeneration des Sehnerves war mikroskopisch mit einer bei Ratten berichteten, spontanen einseitigen Degeneration des Sehnerves vergleichbar und ist möglicherweise als Verschlechterung einer häufig auftretenden Hintergrundveränderung zu betrachten.

Aufgrund der üblichen Studien zu Toxizität nach wiederholter Verabreichung und Gentoxizität, erbrachten präklinische Daten keine spezielle Gefährdung für den Menschen, die über die in den anderen Abschnitten der Fachinformation angeführten Informationen hinausgeht. Studien zur Kanzerogenität/Onkogenität werden im Hinblick auf die kurze Dosierungszeit und das Fehlen einer Genotoxizität nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Mannit (E-421)
Mikrokristalline Cellulose (E-460)
Carboxymethylcellulose Natrium (E-466)
Aspartam (E-951)
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei (E-551)
Natriumcitrat (E-331)
Xanthangummi (E-415)
Natriumbenzoat (E-211)
Wasserfreie Zitronensäure (E-330)
Natriumchlorid
Süßstoffe (Fructose, Maltodextrin (aus Mais gewonnen), Monoammoniumglycyrrhizinat, Sorbit)
Nor-Cap natürliches & künstliches Orangenaroma
Nor-Cap natürliches & künstliches Orangencremearoma
Natürliches & künstliches Pfefferminzaroma S.D F93125
S.D natürliches & künstliches Vanillearoma

Aromastoffe (Acetoin, α-TocopherolAcetaldehyd, Anisaldehyd, β-Caryophyllen, n-Buttersäure, Butylbuttersäurelaktat, Decalacton Delta, Dimethylbenzylcarbacetat, Ethylalkohol, Ethylbutyrat, Ethylmaltol, Ethylvanillin, Furaneol, Grapefruit-Terpene, Heliotropin, Maltodextrin, modifizierte Nahrungsmittelstärke, Methylsuccinat, Orangealdehyd, Orangenöl FLA CP, Orangenöl Valencia 2X, Orangenöl 5X Valencia, Orangenessenzöl, Orangensaft-Karbonyle, Orangen-Terpene, ätherisches Pfefferminzöl, Propylenglycol, Tangerinöl, Vanille-Extrakt, Vanillin, Wasser).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Zubereitung: 3 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Rekonstitution: Die Flasche dicht verschlossen aufbewahren.
Nach der Rekonstitution: Die Flasche im Außenkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 150 ml

Braune Glasflaschen (Typ III) mit einem Nominalvolumen von 240 ml, die 66 g Granulat für eine orale Suspension enthalten. Jede Flasche hat einen kindergesicherten Schraubverschluss aus Polypropylen und ist zusammen mit einem Messlöffel (2,5 ml/5 ml) in einen Karton gepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Granulat auflockern und mit 123 ml Wasser in zwei etwa gleichen Teilen zubereiten, damit 150 ml oraler Suspension entstehen. Nach jeder Wasserzugabe muss die Suspension jeweils kräftig geschüttelt werden. Die Farbe der zubereiteten Suspension ist weiß bis gelb-orange.

Vor jeder Anwendung die Flasche einige Male vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24230

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Oktober 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 x 150 ml