



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zyvoxid® 2 mg / ml Infusionslösung
 Zyvoxid® 600 mg Filmtabletten
 Zyvoxid® 100 mg / 5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Filmtablette
 Eine Filmtablette enthält 600 mg Linezolid.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 Nach Herstellung mit 123 ml Wasser enthalten jeweils 5 ml der Suspension 100 mg Linezolid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
 Isotonische, klare, farblose bis gelbliche Lösung.

Filmtablette
 Weiße, ovale Filmtablette mit dem einseitigen Aufdruck „ZYVOXID 600 mg“.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 Weiß-hellgelbes Granulat mit Orangengeschmack

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nosokomiale Pneumonie
 Ambulant erworbene Pneumonie

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

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

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

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

Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch Gram-negative Erreger. Bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine begleitende Infektion durch Gram-negative Erreger, darf Linezolid nur beim Fehlen alternativer Therapieoptionen angewendet werden

(siehe Abschnitt 4.4). Unter diesen Umständen muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Empfohlene Dosierung und Dauer der Anwendung bei Erwachsenen

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

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

Die maximale Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Infektionen mit gleichzeitiger Septikämie ist keine Dosiserhöhung oder Verlängerung der Therapiedauer erforderlich.

Die Dosisempfehlung für die Verwendung der Infusionslösung und der Filmtabletten / Granulat zur Herstellung einer Suspension sind identisch und im Folgenden wiedergegeben:

Infusionslösung

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

Filmtabletten / Granulat

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

Kinder

Die Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linezolid für Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) sind nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen festzulegen (siehe Abschnitt 5.2). Solange keine weiteren Daten vorliegen, wird deshalb die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (d. h. $CL_{CR} < 30 \text{ ml / min}$)

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

Da bei Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis in 3 Stunden entfernt werden, sollte Linezolid bei Hämodialyse-Patienten nach der Dialyse angewendet werden. Die Hauptmetaboliten von Linezolid werden zu einem bestimmten Teil durch Hämodialyse entfernt; die Konzentration dieser Metabolite ist jedoch nach Dialyse noch deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

Deshalb sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die sich einer Dialyse unterziehen, Linezolid mit besonderer Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt.

Bislang gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Linezolid bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) oder anderen Behandlungen bei Nierenversagen (außer Hämodialyse).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte Linezolid nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Linezolid sollte intravenös oder oral 2-mal täglich angewendet werden.

Infusionslösung

Art der Anwendung: Intravenöse Anwendung. Die Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 30 bis 120 Minuten infundiert werden.

Filmtabletten

Art der Anwendung: Zum Einnehmen. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Art der Anwendung: Zum Einnehmen. Eine 600-mg-Dosis wird durch 30 ml der zubereiteten Suspension (entspricht 6-mal einem Messlöffel mit je 5 ml) erreicht. Die Suspension zum Einnehmen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen.
- Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT₂-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Tierversuche deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können. Deshalb sollte während der Therapie nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid für Patienten vor, die auf Grund einer Grunderkrankung oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb ist 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).

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

Infusionslösung

Jeder Milliliter der Lösung enthält 45,7 mg (entspricht 13,7 g / 300 ml) Glucose. Dies sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen Formen der Glucose-Intoleranz berücksichtigt werden. Jeder ml enthält zudem 0,38 mg (entspricht 114 mg / 300 ml) Natrium.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die zubereitete Suspension zum Einnehmen enthält eine Phenylalanin-Quelle (Aspartam) mit einer Äquivalenz-Dosis von 20 mg / 5 ml. Deshalb kann diese Darreichungsform für Personen mit Phenylketonurie gesundheitsschädlich sein. Bei Patienten mit Phenylketonurie sind Zyvoxid-Infusionslösung und -Filmtabletten empfohlen.

Die Suspension enthält zudem Sucrose, Mannitol und Natrium (äquivalent zu 1,7 mg / ml). Deshalb sollte sie bei Patienten mit den seltenen erblich bedingten Formen der Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption und Sucrase-Isomaltase-Mangel nicht angewendet werden. Wegen des Mannitol-Gehaltes kann die Suspension einen milden laxativen Effekt haben. Das Produkt enthält 8,5 mg Natrium pro 5 ml der Dosis. Der Natrium-Gehalt sollte bei Patienten, die eine kontrollierte natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

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. 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 Blutzellzahl, 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 ist nur empfohlen, wenn Hämoglobinwerte, Blutbild und 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 Blutbildes erfolgen und geeignete Maßnahmenkataloge festgelegt werden.

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

In Compassionate-Use-Studien wurde bei den 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 Anämien, die eine Bluttransfusion erforderlich machten, berichtet. Dies war ebenfalls häufiger bei Patienten, die Linezolid länger als 28 Tage erhielten.

Bei Anwendung von Linezolid wurde das Auftreten einer Lactatazidose beobachtet. Patienten, bei denen sich unter Linezolid Symptome einer metabolischen Azidose (einschließlich rezidivierende Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, einem erniedrigten Bicarbonat-Spiegel oder Hyperventilation) entwickeln, müssen sofort ärztlich überwacht werden.

In einer offenen Studie bei schwer kranken 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 %)]. Haupteinflussfaktor

der Letalität war der Status der Gram-positiven Infektion 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 signifikant höher (p = 0,0162) bei den Patienten, 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.

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.

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).

Pseudomembranöse Kolitis wurde unter der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Linezolid, berichtet. Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit Diarrhoe nach Anwendung eines antibakteriellen Mittels zu berücksichtigen. Bei Verdachtsfällen oder Fällen von nachgewiesener Antibiotika-assoziiierter Kolitis kann das Absetzen von Linezolid erforderlich sein. Angemessene Therapie-maßnahmen sind zu ergreifen.

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 Dosierungen von Linezolid erhielten, während der klinischen Prüfungen eine arzneimittelbedingte Candidiasis. Bei Auftreten einer Superinfektion während der Behandlung mussten entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht.

Periphere Neuropathie und / oder optische Neuropathie, manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Zyvoxid 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 beispielsweise Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbensehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeld-Ausfälle, zu berichten. In diesen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung zu einem Augenarzt erfolgen. Bei allen Patienten, die Zyvoxid über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 28 Tage anwenden, sollte die Sehkraft regelmäßig kontrolliert werden.

Beim Auftreten von peripherer und / oder optischer Neuropathie sollte die weitere Anwendung von Zyvoxid bei diesen Patienten sorgfältig gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 ist die Anwendung von Linezolid daher nicht empfohlen, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich (siehe Abschnitt 4.3).

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 mit Linezolid alleine, 14 bis 18 mmHg mit Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin alleine und 8 bis 11 mmHg mit Plazebo. 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.

Die potenzielle Arzneimittelwechselwirkung mit Dextromethorphan wurde an gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten Dextromethorphan (2 x 20 mg im Abstand von 4 Stunden) mit oder ohne Linezolid. Bei gesunden Probanden, die Linezolid und Dextromethorphan erhielten, wurden keine Anzeichen eines Serotoninsyndroms (Verwirrtheit, Delirium, Unruhe, Tremor, Erröten, Diaphoresis, 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wurde ein Serotonin-Syndrom sehr selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Bei Personen, die Linezolid zusammen mit weniger als 100 mg Tyramin erhielten, wurde keine signifikante Pressorreaktion beobachtet. Dies legt nahe, dass es nur nötig ist, übermäßige Mengen solcher Nahrungsmittel und Getränke zu vermeiden, die einen hohen Tyramingehalt aufweisen (z. B. reifer Käse, Hefeextrakte, undestillierte alkoholische Getränke und fermentierte Sojabohnenprodukte wie z. B. Sojasoße).

Linezolid wird vom Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem nicht nachweisbar metabolisiert und hemmt keine der klinisch signifikanten menschlichen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ebenso werden P450-Isoenzyme von Ratten durch Linezolid nicht induziert. Daher sind mit Linezolid keine Wechselwirkungen zu erwarten, die auf Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem beruhen.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten möglicherweise in die Muttermilch übergehen; dementsprechend sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

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

Die Patienten sollten gewarnt werden, dass unter Linezolid-Behandlung möglicherweise Schwindel auftreten kann, und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Diese Information beruht auf Ergebnissen klinischer Studien, in denen mehr als 2.000 erwachsene Patienten die empfohlenen Dosierungen Linezolid über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen erhalten haben.

Nebenwirkungen traten bei ca. 22 % der Patienten auf; am häufigsten waren Kopfschmerzen (2,1 %), Diarrhoe (4,2 %), Übelkeit (3,3 %) und Candidiasis (insbesondere orale [0,8 %] und vaginale [1,1 %] Candidiasis, siehe folgende Tabelle).

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

<p>Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von $\geq 0,1$ %</p> <p>Körper allgemein Häufig: Kopfschmerzen; Candidiasis (insbesondere orale und vaginale Candidiasis) oder Mykose. Gelegentlich: Lokalisierte oder allgemeine, Abdominalschmerzen, Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an der Injektionsstelle, Phlebitis / Thrombophlebitis, lokalisierte Schmerzen.</p> <p>Blut und Lymphsystem Gelegentlich (Häufigkeit der Arztberichte): Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie.</p> <p>Stoffwechsel und Ernährung Häufig: Veränderte Leberfunktionstests.</p> <p>Nervensystem Gelegentlich: Schwindel, Hypästhesie, lich: Schlaflosigkeit, Parästhesie.</p> <p>Sinnesorgane Häufig: Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack). Gelegentlich: Verschwommenes Sehen, lich: Tinnitus.</p> <p>Herz / Kreislauf Gelegentlich: Hypertonie.</p> <p>Magen-Darm-Trakt Häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen. Gelegentlich: Obstipation, Mundtrockenheit, lich: Dyspepsie, Gastritis, Glossitis, vermehrter Durst, weicher Stuhl, Pankreatitis, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung.</p> <p>Haut Gelegentlich: Dermatitis, Diaphoresis, lich: Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria.</p> <p>Urogenitaltrakt Gelegentlich: Vulvovaginale Störung, lich: Polyurie, Vaginitis.</p> <p>Veränderte Laborwerte (gemäß den in den klinischen Prüfungen angewendeten Definitionen) mit einer Häufigkeit von $\geq 0,1$ %</p> <p>Chemie Häufig: Erhöhte AST, ALT, LDH, alkalische Phosphatase, BUN, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glukose (nicht nüchtern). Vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Kalzium. Erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat. Gelegentlich: Erhöhtes Gesamtbilirubin, Kreatinin, Natrium oder Kalzium. Reduzierter Glukosespiegel (im nüchternen Zustand). Erhöhtes oder reduziertes Chlorid.</p> <p>Hämatologie Häufig: Erhöhte Neutrophilenzahl oder Eosinophilenzahl. Reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl. Erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen. Gelegentlich: Erhöhte Retikulozytenzahl. lich: Reduzierte Neutrophilenzahl.</p>

Häufig > 1 / 100 und < 1 / 10 oder > 1% und < 10 %	Gelegentlich > 1 / 1.000 und < 1 / 100 oder > 0,1% und < 1 %
--	---

Folgende Nebenwirkungen unter Linezolid wurden in Einzelfällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Abdominalschmerzen, transiente ischämische Attacken, Hypertonie, Pankreatitis und Nierenversagen.

Während der klinischen Studien wurde ein Fall einer Arrhythmie (Tachykardie) im Zusammenhang mit der Einnahme von Linezolid berichtet. Bei 10 Patienten wurden Krampfanfälle berichtet, die allerdings nicht im Zusammenhang mit der Linezolid-Einnahme gesehen wurden.

In kontrollierten klinischen Studien, bei denen Linezolid über bis zu 28 Tagen gegeben wurde, kam es bei weniger als 0,1 % 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 / 1326) im Vergleich zu 12,3 % (53 / 430) bei einer Behandlungsdauer über 28 Tage. Bei den Patienten, die über einen Zeitraum von ≤ 28 Tagen behandelt wurden, betrug der Anteil arzneimittelbedingter schwerer Anämien, die eine Bluttransfusion erforderlich machten, 9 % (3 / 33), und 15 % (8 / 53) bei Patienten, die länger als 28 Tage behandelt wurden.

Erfahrungen nach Markteinführung

Erkrankungen des Blutes: Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie und Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4). Bei den Fällen mit Anämie benötigten mehr Patienten eine Bluttransfusion, wenn sie länger als die maximale empfohlene Dauer von 28 Tagen mit Linezolid behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems: Bei Patienten, die mit Zyvoxid behandelt wurden, wurde das Auftreten peripherer Neuropathie und / oder optischer Neuropathie berichtet, teilweise mit nachfolgender Erblindung. Diese Meldungen stammen überwiegend von Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlenen 28 Tage behandelt wurden.

Bei Anwendung von Zyvoxid wurde das Auftreten einer Lactatazidose berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut: Sehr selten wurden bullöse Hauterscheinungen, wie beispielsweise bei einem Stevens-Johnson-Syndrom, berichtet.

In sehr seltenen Fällen kam es zu einem Sero-tonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet. Die folgenden Informationen könnten jedoch nützlich sein:

Eine unterstützende Behandlung in Verbindung mit der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration ist empfehlenswert. Ca. 30 % einer Dosis Linezolid werden in 3 Stunden durch Hämody-

alyse entfernt; es liegen jedoch keine Daten zur Entfernung von Linezolid durch Peritonealdialyse oder Hämo-perfusion vor. Die zwei Hauptmetaboliten des Linezolid werden teilweise auch durch Hämodialyse entfernt.

Toxizitätszeichen waren nach Dosierungen von 3.000 mg / kg / Tag Linezolid bei Ratten verminderte Aktivität und Ataxie, während Hunde, die mit 2.000 mg / kg / Tag behandelt wurden, Erbrechen und Tremor zeigten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere Antibiotika
ATC-Code: J 01 XX 08

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 die Linezolid-Plasma-Spiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) des entsprechenden Keimes überschreiten.

Breakpoints

- Der allgemeine MHK-Breakpoint bei der Identifizierung von Linezolid-empfindlichen Organismen beträgt ≤ 2 mg / l.
- Es liegen nur eingeschränkte Daten vor die zeigen, dass Staphylokokken und Enterokokken mit einer MHK von 4 mg / l erfolgreich behandelt werden können.
- Alle Organismen mit einer MHK für Linezolid von ≥ 8 mg / l sollten als resistent gegenüber Linezolid angesehen werden.

Empfindlichkeit

Das Auftreten von Resistenzen kann sowohl geographisch als auch zeitlich für ausgewählte Spezies variieren, so dass die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation wünschenswert ist, besonders dann, wenn schwere Infektionen behandelt werden. Im Folgenden sind nur die Mikroorganismen aufgelistet, die für die angegebenen klinischen Anwendungsgebiete relevant sind.

Kategorie
<u>Empfindliche Organismen</u>
Gram-positive Aerobier:
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium*
Staphylococcus aureus*

Koagulasenegative Staphylokokken Streptococcus agalactiae* Streptococcus pneumoniae* Streptococcus pyogenes* Streptokokken der Gruppe C Streptokokken der Gruppe G
Gram-positive Anaerobier: Clostridium perfringens Peptostreptococcus anaerobius Peptostreptococcus-Spezies

<u>Resistente Organismen</u> Haemophilus influenzae Moraxella cartarrhalis Neisseria-Spezies Enterobacteriaceae Pseudomonas-Spezies
--

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

Während 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.

Häufigkeit der Resistenzentwicklung

In vitro tritt eine Resistenz gegenüber Linezolid mit einer Häufigkeit von 1 x 10⁻⁹ bis 1 x 10⁻¹¹ auf und ist mit Punktmutationen in der 23S rRNA verbunden. Linezolid-resistente Keime wurden bei sechs Patienten mit einer Infektion durch E. faecium (vier Patienten erhielten 200 mg 2-mal täglich und zwei Patienten erhielten 600 mg 2-mal täglich) in klinischen Studien und bei acht Patienten mit einer Infektion durch E. faecium und bei einem Patient mit einer Infektion durch E. faecalis im „Expanded Access Program“ isoliert. Die Patienten hatten entweder Prothesen, die nicht entfernt wurden, oder nicht drainierte Abszesse.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zyvoxid 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 (Mittelwert [Standardabweichung]) im Steady State nach 2-mal 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 2-mal 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 zweiten Tag der Applikation erreicht.

Verteilung

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

Die Linezolid-Konzentration in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten ist an einer begrenzten Anzahl von Probanden nach Mehrfachgabe untersucht worden. Das Verhältnis von Linezolid im Speichel und im Schweiß zum Plasma lag bei 1,2 : 1,0 bzw. 0,55 : 1,0. Das Verhältnis für die Epithelien auskleidende Flüssigkeit und Alveolarzellen der Lunge betrug bei C_{max} unter Steady-State-Bedingungen 4,5 : 1,0 bzw. 0,15 : 1,0.

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

Metabolismus

Linezolid wird primär durch Oxidation des Morpholinringes 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. Praktisch keine unveränderte Substanz erscheint in den Fäzes, wohingegen etwa 6 % jeder Dosis als PNU-142586 und 3 % als PNU-142300 in den Fäzes gefunden werden. Die Eliminationshalbwertszeit von Linezolid beträgt durchschnittlich etwa 5 bis 7 Stunden.

Die nicht renale Clearance entspricht ungefähr 65 % der totalen Linezolid-Clearance. In geringem Umfang zeigt sich mit steigenden Dosierungen von Linezolid eine geringgradige Nichtlinearität der Clearance. 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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml / min) zeigte sich nach Einmalapplikation von 600 mg Linezolid

ein 7- bis 8facher Anstieg der zwei Hauptmetaboliten im Plasma. Die AUC für Linezolid blieb unbeeinflusst. Obwohl die Hauptmetaboliten von Linezolid in geringem Ausmaß durch Hämodialyse entfernt werden, waren die Plasmaspiegel der Metaboliten nach einmaliger Gabe von 600 mg nach der Dialyse noch erheblich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz.

Bei 24 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, von denen sich 21 regelmäßig einer Hämodialyse unterzogen, lagen die Peak-Plasmakonzentrationen der zwei Hauptmetaboliten nach einigen Tagen Linezolid-Gabe etwa 10fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Peak-Plasmakonzentration von Linezolid blieb unbeeinflusst.

Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung steht nicht fest, da zur Zeit nur begrenzte Sicherheitsdaten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

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 Kinetik bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (z. B. Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Da Linezolid durch einen nicht enzymatischen Prozess metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion den Stoffwechsel signifikant beeinflusst (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) sind nicht ausreichend, um die Anwendung von Linezolid in dieser Altersgruppe zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Studien werden benötigt, um sichere und wirksame Dosierungsempfehlungen geben zu können. Studien zur Pharmakokinetik zeigten, dass die Clearance von Linezolid (pro kg Körpergewicht) nach einer Einzeldosis sowie nach Mehrfachgabe bei Kindern (1 Woche bis 12 Jahre) höher war als bei Erwachsenen, jedoch mit zunehmendem Alter abnahm.

Bei Kindern im Alter von 1 Woche bis 12 Jahren führte die Verabreichung von 10 mg / kg 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 ersten Tag nach der Geburt. Eine übermäßige Akkumulation ist jedoch bei dieser Dosierung in der ersten Lebenswoche nicht zu erwarten, da sich die Clearance in dieser Zeit schnell erhöht.

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

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Linezolid ist bei älteren

Menschen von 65 Jahren und älter nicht signifikant verändert.

Frauen

Frauen haben ein geringgradig 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 beim Körpergewicht zurückzuführen ist. Da sich allerdings die mittlere Halbwertszeit von Linezolid bei Männern und Frauen nicht wesentlich unterscheidet, ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen bei Frauen nicht wesentlich über den als gut verträglich geltenden liegen. Deswegen sind Anpassungen der Dosis nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der männlichen Ratte kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei Dosierungen, die ungefähr den beim Menschen erwartenden entsprachen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel.

Bei Jungtieren, die während fast der gesamten Zeit ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt wurden, zeigte sich keine Normalisierung. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen vor. Linezolid schien die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die unerwünschten Fertilitätswirkungen. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden.

Bei Reproduktionsstudien zur Toxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei einer Exposition bis zum vierfachen der beim Menschen erwarteten.

Bei Mäusen allerdings waren die gleichen Linezolid-Konzentrationen für Muttertiere toxisch, mit Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich Verlust des gesamten Wurfes, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm. Bei der Ratte wurde eine leichte Toxizität bei Muttertieren in Form einer verminderten Gewichtszunahme bei einer Exposition beobachtet, die niedriger lag als die beim Menschen erwartete. Eine leichte fetale Toxizität wurde beobachtet. Diese manifestierte sich als verringertes Körpergewicht des Feten, verminderte Verknöcherung der Brustbeine, höhere Sterblichkeit der Jungtiere und als leichte Reifungsverzögerung. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität.

Linezolid und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch von stillenden Ratten über; die dabei erreichten Konzentrationen lagen höher als die im Plasma der Muttertiere.

Linezolid verursachte bei Ratten und Hunden eine reversible Myelosuppression.

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. Auf Grund 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

Infusionslösung

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.), Natriumcitrat (Ph.Eur.)(E 331), wasserfreie Citronensäure (Ph.Eur.)(E 330), Salzsäure 10 % (E 507), Natriumhydroxid (E 524), Wasser für Injektionszwecke.

Filmtablette

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose (E 460), Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolose (E 463), Magnesiumstearat (E 572).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Carnaubawachs (E 903), rote Tinte, Eisen (III)-oxid (E 172).

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Sucrose, Mannitol (Ph.Eur.)(E 421), mikrokristalline Cellulose (E 460), Carmellose-Natrium (E 466), Aspartam (E 951), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumcitrat (E 331), Xanthangummi (E 415), Natriumbenzoat (E 221), Citronensäure (E 330), Natriumchlorid, Süßstoffe (Fructose, Maltodextrin, Monoammoniumglycyrhizinat, Sorbitol). Orangenaroma, Orangencremearoma, Pfefferminzaroma und Vanillearoma (Acetoin, Alpha-Tocopherol-Acetaldehyd, Anis-Aldehyd, Beta-Caryophyllene, n-Buttersäure, Butylbutyryllactat, Decalacton-Delta, Dimethylbenzylcarbacetat, Ethylalkohol, Ethylbutyrat, Ethylmaltol, Ethylvanillin, Furaneol, Grapefruit-Terpene, Heliotropin, Maltodextrin, modifizierte Stärke, Monomethylsuccinat, Orangen-Aldehyd, Orangenöl FLA CP, Orangenöl Valencia 2X, Orangenöl 5X Valencia, Orangenessenzöl, Orangenfrucht-Carbonyl, Orangerterpene, Pfefferminzöl, Propylenglycol, Tangerinöl, Vanille-Extrakt, Wasser).

6.2 Inkompatibilitäten

Infusionslösung

Andere Substanzen sollen der Lösung nicht hinzugefügt werden. Falls Linezolid zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, sollte jedes einzeln gemäß der jeweiligen Vorschrift des Herstellers angewandt werden. 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).

Zyvoxid Infusionslösung zeigt physikalische Inkompatibilität mit den folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidin, Isothionat, Erythromycinlaktobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol / Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxonatrium.

Filmtabletten / Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Infusionslösung

Vor dem Öffnen: 3 Jahre
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.

Filmtablette

3 Jahre.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Vor der Rekonstitution: 2 Jahre
Nach der Rekonstitution: 3 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Infusionslösung

Das Behältnis bis zur Anwendung in der Originalverpackung (Schutzfolie und Umkarton) aufbewahren.

Filmtablette

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Vor Herstellung der Suspension: Behältnis fest verschlossen halten.

Nach Herstellung der Suspension: Behältnis im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Infusionslösung

Gebrauchsfertiger, Latex-freier, mehrschichtiger (innere Schicht: Ethylen-Propylen-Copolymer und Styrol / Ethylen-Butylen / Styrol-Copolymer; mittlere Schicht: Styrol / Ethylen-Butylen / Styrol-Copolymer; äußere Schicht: Copolyester) Folien-Infusionsbeutel zum einmaligen Gebrauch, eingeschweißt in eine laminierte Schutzfolie. Die Beutel enthalten jeweils 300 ml Lösung und sind in einem Umkarton verpackt.

Packungen mit 10 Infusionsbeuteln (N3).

Filmtablette

Die Polyvinylchlorid (PVC) / Folien-Blisterpäckungen mit 10 Filmtabletten sind in einem Umkarton abgepackt.

Jeder Umkarton enthält 10 (N1) oder 30 (N2) Filmtabletten.

Klinikpackung mit 10 Filmtabletten.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

66 g Granulat in braunen Glasflaschen (Typ III) mit einem nominalen Volumen von 240 ml. Jede Flasche hat einen kindersicheren Polypropylenschraubverschluss und ist zusammen mit einem 2,5 ml / 5 ml Messlöffel in einem Umkarton verpackt.

Packungen mit 1 Flasche (N2).

6.6 Hinweise für die Handhabung

Infusionslösung

Zum einmaligen Gebrauch. Die Schutzfolie erst zur sofortigen Anwendung entfernen. Dichtigkeit durch festes Zusammendrücken des Beu-

tels 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 verwendet werden. Die Beutel sollten nicht in Reihe verbunden verwendet werden. Jede nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Angebrochene Beutel nicht erneut an den Zugang anschließen.

Zyvoxid 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).

Filmtablette

Keine speziellen Hinweise.

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Schütteln Sie das Granulat auf und stellen Sie durch Zugabe von 123 ml Wasser in zwei etwa gleich großen Teilmengen eine Suspension zum Einnehmen von etwa 150 ml her. Dazu soll vor jeder Zugabe des Wassers kräftig geschüttelt werden.

Vor Gebrauch die Flasche mehrmals vorsichtig auf den Kopf drehen. Nicht schütteln.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PHARMACIA GmbH
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: 0721 6101-9000
Fax: 0721 6203-9000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zyvoxid 2 mg / ml Infusionslösung:
51712.00.00

Zyvoxid 600 mg Filmtabletten:
51712.01.01

Zyvoxid 100 mg / 5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:
51712.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.09.2001

10. STAND DER INFORMATION

März 2007

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.