



Pfizer Pharma GmbH

März 2007

WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATION

**Zyvoxid® (Linezolid Infusionslösung, Filmtabletten und Granulat zur Herstellung einer Suspension)
– Indikationseinschränkung bei schweren Haut- und Weichteilinfektionen aufgrund von
Ergebnissen einer klinischen Studie zu Katheter assoziierten Gram-positiven Bakteriämien**

- **Linezolid darf zur Behandlung schwerer Haut- und Weichteilinfektionen nur angewandt werden, wenn in der mikrobiologischen Testung eine Infektion durch empfindliche Gram-positive Bakterien nachgewiesen wurde.**
- **Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Mischinfektion durch Gram-positive und Gram-negative Erreger sollten nur beim Fehlen von Behandlungsalternativen mit Linezolid behandelt werden. In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen Gram-negative Erreger begonnen werden.**

Sehr geehrte Damen und Herren der Fachkreise,

wir möchten Sie über Ergebnisse einer offenen Studie bei schwerkranken Patienten mit intravasalen, Katheter assoziierten Infektionen sowie über eine Aktualisierung der Fachinformation von Linezolid informieren. In dieser Studie wurde bei den mit Linezolid behandelten Patienten von der ersten Gabe bis zum 84. Tag eine erhöhte Letalität (78/363 [21,5%]) im Vergleich zu den mit Vancomycin/Dicloxacillin/Oxacillin (58/363 [16,0%]) behandelten Patienten festgestellt. Der größte Unterschied zeigte sich während der Behandlung und innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Medikation mit 43/363 (12%) Todesfällen im Linezolid-Arm gegenüber 22/363 (6%) im Vergleichsarm. Ab 8 Tagen nach Behandlungsende waren die Letalitätsraten in beiden Studienarmen ähnlich (35 vs. 36 Patienten). Die Letalitätsraten waren bei den Patienten mit ausschließlich Gram-positiven Infektionen vergleichbar. Im Linezolid-Arm war die Rate jedoch signifikant höher bei den Patienten, die zu Studienbeginn andere oder keine Krankheitserreger aufwiesen. Während des Studienverlaufs wurden bei mehr Patienten im Linezolid-Arm Gram-negative Keime nachgewiesen und es verstarben mehr Patienten an Gram-negativen- oder Mischinfektionen. Selbst wenn die Patienten mit Gram-negativen Infektionen eine „adäquate“ antibiotische Therapie erhielten, war die Letalität im Linezolid-Arm dennoch höher.

Verordnungshinweis

Linezolid ist nicht gegen Gram-negative Infektionen wirksam.

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen

Bei schweren Haut- und Weichteilinfektionen darf Linezolid **nur** eingesetzt werden, wenn ein mikrobiologischer Nachweis einer Infektion durch empfindliche Gram-positive Erreger vorliegt. Darüber hinaus darf in Fällen von schweren Haut- und Weichteilinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Mischinfektion durch Gram-positive und Gram-negative Erreger die Anwendung von Linezolid **nur** beim Fehlen von Behandlungsalternativen erfolgen. In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Therapie gegen Gram-negative Erreger eingeleitet werden.

Nosokomiale Pneumonie und ambulant erworbene Pneumonie

Linezolid kann zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie und nosokomialer Pneumonie verwendet werden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch empfindliche Gram-positive Erreger verursacht sind. Bei gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine Infektion durch Gram-negative Erreger muss gleichzeitig eine spezifische Gram-negative Therapie begonnen werden.

Die geänderte Fachinformation (siehe Anlage) wurde von dem für Pharmakovigilanz zuständigen Ausschuss der europäischen Zulassungsbehörde [EMA CHMP Pharmacovigilance Working Party, (PhVWP)] sowie der englischen Zulassungsbehörde (MHRA) genehmigt und mit dem BfArM abgestimmt.

Weitergehende Informationen

Bei der genannten Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte klinische Phase III-Studie, die 726 Patienten ab einem Alter von 13 Jahren mit Katheter-assoziierten Gram-positiven Bakteriämien einschloss, die als eine Subgruppe von schweren Haut- und Weichteilinfektionen angesehen wurde. Insgesamt wiesen 39% der Patienten dieser Studie eine positive Blutkultur auf, eine wesentlich höhere Rate als in Studien zu schweren Haut- und Weichteilinfektionen beobachtet. Ungefähr 50% der Patienten wurden auf Intensivstationen behandelt und 25% wurden künstlich beatmet. Die Patienten wurden randomisiert einer Therapie mit 600 mg Linezolid, alle 12 h i.v. oder oral gegeben, oder einer Behandlung mit 1g Vancomycin, alle 12 h i.v. appliziert, zugewiesen. Bei den Patienten in der Vancomycin-Gruppe, bei denen im Verlauf Methicillin-empfindliche Gram-positive Infektionen nachweisbar waren, wurde auf Oxacillin (2 g i.v. alle 6 h) umgestellt. Eine Umstellung auf Dicloxacillin (500 mg oral alle 6 h) war bei den Patienten möglich, die im Verlauf Methicillin-empfindliche, Koagulase-negative Staphylokokken-Infektionen aufwiesen. Die Behandlungsdauer betrug 7 bis 28 Tage.

Hauptinflussfaktor der Letalität war das Vorliegen einer Gram-positiven Infektion zu Studienbeginn. Keine Letalitätsunterschiede gab es bei den Patienten mit ausschließlich Gram-positiven Infektionen, einschließlich *Staphylococcus aureus*-Infektionen (Odds-Ratio 0,96; 95 % KI: 0,58 bis 1,59). Im Linezolid-Arm war die Rate jedoch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe 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; p=0,0162). Während des Studienverlaufs trat bei mehr Patienten im Linezolid-Arm eine Infektion durch Gram-negative Erreger auf und es verstarben mehr an Gram-negativen- oder Mischinfektionen. Selbst wenn die Patienten mit Gram-negativen Erregern eine „adäquate“ antibiotische Therapie erhielten, blieb die Letalität im Linezolid-Arm höher. Mögliche Ursachen, die die Ergebnisse erklären könnten, werden derzeit untersucht.

Änderungen der Fachinformation

Die Kapitel 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation von Zyvoxid® wurden entsprechend ergänzt. Die vollständige Fachinformation mit den hervorgehobenen Ergänzungen liegt diesem Schreiben bei.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie Pfizer alle Fälle vermuteter schwerer oder unerwarteter Nebenwirkungen von Zyvoxid®

Kommunikation

Bei Fragen oder zusätzlichem Informationswunsch wenden Sie sich bitte an unser Medizinisches Informationszentrum unter der Rufnummer 0721 – 6101 – 9000. In Notfällen erreichen Sie uns außerhalb üblicher Bürozeiten unter der Rufnummer 0721 – 61 01 – 01.

Mit freundlichen Grüßen



ppa. Dr. med. M. Warmbold
Vice President Medical
Pfizer Pharma GmbH



ppa. Dr. med. H. Berghof
Direktor Medical Services
Stufenplanbeauftragter

Anlage: Fachinformation Zyvoxid® (Stand März 2007)