

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Eugia, 2 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL zawiera 2 mg linezolidu.

Każdy worek infuzyjny o pojemności 300 mL zawiera 600 mg linezolidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 mL roztworu do infuzji zawiera 45,7 mg glukozy oraz 0,38 mg sodu.

300 mL roztworu do infuzji zawiera 13,7 g glukozy oraz 114 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Izotoniczny, klarowny, bezbarwny do nieco żółtego roztwór, niezawierający widocznych cząstek, o pH w zakresie 4,4-5,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Linezolid Eugia jest wskazany w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc u dorosłych, gdy znanym lub podejrzanym patogenem są bakterie Gram-dodatnie. Przed podjęciem decyzji, czy zastosowanie linezolidu jest właściwe, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych lub informację na temat występowania oporności na inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie (dane dotyczące określonych bakterii, patrz punkt 5.1).

Linezolid Eugia nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa, że zakażenie jest wywołane także przez bakterie Gram-ujemne należy koniecznie wdrożyć jednocześnie odpowiednie leczenie przeciwko tym bakteriom Gram-ujemnym.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.4)

Linezolid Eugia jest wskazany w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich u dorosłych **tylko** wtedy, gdy wyniki badań mikrobiologicznych potwierdziły, że zakażenie zostało wywołane przez wrażliwe bakterie Gram-dodatnie.

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne.

Linezolid Eugia można stosować u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi tylko

wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4). W takim wypadku należy koniecznie wdrożyć jednoczesne leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.

Leczenie linezolidem należy rozpoczynać wyłącznie w warunkach szpitalnych i po konsultacji ze specjalistą w dziedzinie mikrobiologii lub chorób zakaźnych.

Należy uwzględniać oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W leczeniu początkowym można zastosować Linezolid Eugia, 2 mg/mL, roztwór do infuzji. U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem podawanym pozajelitowo, można dokonać zmiany na doustną postać leku, jeśli jest to wskazane klinicznie. W takim wypadku modyfikacja dawki nie jest konieczna, gdyż biodostępność linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych:

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju patogenu, umiejscowienia i ciężkości zakażenia oraz od uzyskanej odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie.

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia są zgodne z tymi, które stosowano podczas badań klinicznych. W niektórych rodzajach zakażeń krótsze leczenie może być wystarczające, jednak brak danych z badań klinicznych na ten temat.

Maksymalny okres leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni (patrz punkt 4.4).

W zakażeniach ze współistniejącą bakteriecią nie ma konieczności zwiększania dawki ani wydłużania czasu leczenia.

Zalecenia dotyczące dawkowania roztworu do infuzji są następujące:

Zakażenie	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Szpitalne zapalenie płuc	600 mg dwa razy na dobę	10-14 kolejnych dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc		
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	600 mg dwa razy na dobę	

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2), ale nie było możliwe ustalenie zaleconego dawkowania linezolidu w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ciężka niewydolność nerek (tj. z klirensiem kreatyniny < 30 mL/min):

Modyfikacja dawki nie jest konieczna. Ze względu na nieznane znaczenie kliniczne zwiększonego narażenia (do 10 razy) na działanie dwóch głównych metabolitów linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, linezolid należy stosować szczególnie ostrożnie i jedynie u tych pacjentów, u których przewidywana korzyść ze stosowania produktu przewyższa teoretyczne ryzyko.

Ze względu na to, że około 30% dawki linezolidu usuwane jest z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, u pacjentów dializowanych linezolid należy podawać po dializach. Główne metabolity linezolidu usuwane są częściowo metodą hemodializy, ale ich stężenia są nadal znacznie większe po dializie niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

Z tego względu u poddawanych dializie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek linezolid należy stosować szczególnie ostrożnie i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.

Dotychczas nie ma danych dotyczących stosowania linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) lub innym niż hemodializa metodom leczenia niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych zaleca się stosowanie linezolidu u tych pacjentów tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Zalecane dawki linezolidu należy podawać dożylnie dwa razy na dobę.

Droga podania

Podanie dożylnie.

Roztwór do infuzji należy podawać przez 30 do 120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów otrzymujących jakikolwiek inhibitor monoaminooksydazy typu A lub B (tj. fenelzyna, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) ani w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu ich podawania.

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów z wymienionymi niżej chorobami podstawowymi lub otrzymujących jednocześnie wymienione rodzaje leków, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi pacjenta:

- nielezione nadciśnienie tętnicze, guz chromochłonny nadnerczy, rakowiak, nadczynność tarczycy, depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzenia schizoafektywne, ostre stany splątania;
- którykolwiek z następujących leków: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT₁ (tryptany), bezpośrednio lub pośrednio działające sympatykomimetyki (w tym leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), leki zwiększające napięcie naczyń (np. adrenalina, noradrenalina), leki działające dopaminergicznie (np. dopamina, dobutamina), petydyna lub buspiron.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, dlatego przed rozpoczęciem przyjmowania leku należy przerwać karmienie piersią i nie karmić piersią podczas leczenia linezolidem (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)

U pacjentów otrzymujących linezolid notowano zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i małopłytkowość). W przypadkach, gdy znany był związek przyczynowy, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wartości wskaźników hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia. Wydaje się, że ryzyko tych działań ma związek z czasem trwania terapii. Ryzyko zaburzeń składu krwi podczas leczenia linezolidem jest większe u pacjentów w podeszłym wieku niż u pacjentów młodszych. Małopłytkowość może występować częściej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od tego, czy są oni poddawani dializie, oraz u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby. Dlatego ściśle kontrolowanie liczby krwinek zaleca się u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej niedokrwistością, granulocytopenią lub małopłytkowością, u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub niekorzystnie wpływać na liczbę albo czynność płytek krwi, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby oraz u pacjentów leczonych linezolidem dłużej niż 10 do 14 dni. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

Jeśli podczas stosowania linezolidu nastąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, leczenie należy przerwać, chyba że jego kontynuacja jest bezwzględnie konieczna. W takim wypadku należy ściśle kontrolować morfologię krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ponadto u pacjentów otrzymujących linezolid zaleca się cotygodniową kontrolę pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi i liczby leukocytów z rozmazem), bez względu na początkową morfologię krwi.

W badaniach obejmujących podawanie leku ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use), notowano zwiększoną częstość ciężkiej niedokrwistości u pacjentów, którzy otrzymywali linezolid dłużej niż przez maksymalnie zalecany czas 28 dni. U pacjentów tych częściej konieczne było przetaczanie krwi. Przypadki niedokrwistości, w których konieczne było przetaczanie krwi, opisywano również po wprowadzeniu linezolidu do obrotu, częściej u pacjentów otrzymujących linezolid przez ponad 28 dni.

Po wprowadzeniu linezolidu do obrotu notowano przypadki niedokrwistości syderoblastycznej. Większość pacjentów, u których zaobserwowano pierwsze objawy, otrzymywała linezolid dłużej niż przez 28 dni. Po odstawieniu linezolidu u większości pacjentów niedokrwistość (leczona lub nieleczona) ustępowała całkowicie lub częściowo.

Zmienna umieralność w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez bakterie Gram-dodatnie, związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych

W otwartym badaniu klinicznym u ciężko chorych pacjentów z zakażeniami związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych, obserwowano większą umieralność wśród pacjentów leczonych linezolidem niż u pacjentów leczonych wankomycyną, dikloksacyliną lub oksacyliną [78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16,0%)].

Głównym czynnikiem wpływającym na umieralność było występowanie zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi na początku leczenia. Współczynniki umieralności były podobne u pacjentów z zakażeniem wywołanym wyłącznie przez bakterie Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96; 95% przedział ufności: 0,58-1,59), ale były istotnie większe ($p=0,0162$) w grupie pacjentów przyjmujących linezolid, z dowolnym innym patogenem lub bez patogenu na początku leczenia (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największa różnica występowała w czasie leczenia i w ciągu 7 dni po jego zakończeniu. W trakcie badania u większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej linezolid rozwinęło się zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi i większa ich liczba zmarła na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych. Dlatego w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid można stosować u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne

metody leczenia (patrz punkt 4.1). W takich wypadkach musi być rozpoczęte jednoczesne leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią

Podczas stosowania prawie każdego antybiotyku, w tym linezolidu, notowano występowanie biegunki i zapalenia jelita grubego, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*. Jej nasilenie może sięgać od lekkiej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia okrężnicy. Dlatego ważne jest, aby rozważyć takie rozpoznanie u pacjentów, u których ciężka biegunka wystąpi w trakcie lub po zastosowaniu linezolidu. W razie podejrzenia lub potwierdzenia związku biegunki lub zapalenia okrężnicy ze stosowaniem antybiotyku, należy natychmiast przerwać stosowania leku przeciwbakteryjnego (w tym linezolidu) i rozpocząć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania linezolidu notowano przypadki kwasicy mleczanowej. U pacjentów, u których podczas stosowania linezolidu rozwiną się przedmiotowe i podmiotowe objawy kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, małe stężenie wodorowęglanów lub hiperwentylacja, konieczna jest natychmiastowa interwencja medyczna. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, dalsze leczenie linezolidem należy uzależnić od oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zaburzenia mitochondrialne

Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych, w wyniku czego mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Objawy te występują częściej, jeśli produkt leczniczy stosuje się dłużej niż przez 28 dni.

Zespół serotoninowy

W spontanicznych zgłoszeniach występował zespół serotoninowy związany z jednoczesnym stosowaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym takich leków przeciwdepresyjnych, jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i opioidów (patrz punkt 4.5). Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie linezolidu i leków serotoninergicznych (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wówczas uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak zaburzenia funkcji poznawczych, hipertermia, wzmożenie odruchów i brak koordynacji. W razie ich wystąpienia lekarz powinien rozważyć odstawienie jednego lub obu leków. Po odstawieniu leku serotoninergicznego mogą wystąpić objawy z odstawienia.

Hiponatremia i zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

U niektórych pacjentów leczonych linezolidem obserwowano przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). U pacjentów, u których występuje ryzyko hiponatremii, na przykład u pacjentów w podeszłym wieku lub przyjmujących leki, które mogą zmniejszać stężenie sodu we krwi (np. tiazydowe leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd), zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem notowano przypadki neuropatii obwodowej, a także neuropatii nerwu wzrokowego i zapalenia nerwu wzrokowego, czasem postępującej do utraty wzroku. Doniesienia te dotyczyły głównie pacjentów leczonych dłużej niż przez zalecany czas 28 dni.

Należy zalecać każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia barw, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. W takich wypadkach zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeśli pacjent

otrzymuje linezolid dłużej niż przez zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku.

W razie wystąpienia neuropatii obwodowej lub neuropatii nerwu wzrokowego, dalsze leczenie linezolidem należy uzależnić od oceny ryzyka.

Zwiększone ryzyko neuropatii może występować podczas stosowania linezolidu u pacjentów z gruźlicą, którzy obecnie lub niedawno otrzymywali leki przeciw mykobakteriom.

Drgawki

U pacjentów leczonych linezolidem notowano występowanie drgawek. W większości przypadków stwierdzono występowanie w przeszłości drgawek lub czynników ryzyka. Lekarz powinien zapytać pacjenta, czy w przeszłości nie występowały u niego drgawki.

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, niewybiórczym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO), ale w dawkach stosowanych w leczeniu przeciwbakteryjnym nie działa przeciwdepresyjnie. Dostępne są bardzo ograniczone dane z badań nad interakcjami leków i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami i (lub) przyjmujących jednocześnie leki, które mogą stwarzać ryzyko związane z hamowaniem MAO. Dlatego w takich sytuacjach nie zaleca się stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Stosowanie z pokarmami bogatymi w tyraminę

Należy poinformować pacjenta, że podczas stosowania linezolidu konieczne jest ograniczenie spożycia pokarmów bogatych w tyraminę (patrz punkt 4.5).

Nadkażenie

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu linezolidu na prawidłową florę bakteryjną. Stosowanie antybiotyków może niekiedy powodować nadmierne namnożenie niewrażliwych drobnoustrojów. Na przykład w czasie badań klinicznych u około 3% pacjentów przyjmujących zalecane dawki linezolidu wystąpiła kandydoza związana ze stosowaniem leku. Jeśli w trakcie stosowania linezolidu wystąpi nadkażenie, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek linezolid należy stosować ze szczególną ostrożnością i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby linezolid należy stosować jedynie wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia płodności

Linezolid przemijająco zmniejszał płodność i powodował nieprawidłową morfologię plemników u dorosłych samców szczurów narażonych na działanie linezolidu w stopniu podobnym do występującego u ludzi. Wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni.

Kontrolowane badania kliniczne nie obejmowały pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami, zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą. Dlatego doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

Substancje pomocnicze

Każdy mL roztworu zawiera 45,7 mg glukozy (tj. 13,7 g w 300 mL roztworu). Należy to uwzględnić u pacjentów z cukrzycą lub z innymi chorobami związanymi z nietolerancją glukozy. Każdy mL roztworu zawiera również 0,38 mg sodu (tj. 114 mg w 300 mL roztworu). Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, niewybiórczym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Istnieją jedynie ograniczone dane z badań interakcji leków i bezpieczeństwa stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą stwarzać ryzyko wynikające z hamowania MAO. Nie zaleca się wówczas stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje, które mogą spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego

U zdrowych ochotników z prawidłowym ciśnieniem tętniczym linezolid nasilał wzrost ciśnienia tętniczego spowodowanego przez pseudoefedrynę i chlorowodorek fenylopropanolaminy. Jednoczesne stosowanie linezolidu z pseudoefedryną lub fenylopropanolaminą powodowało zwiększenie ciśnienia skurczowego średnio o 30-40 mmHg w porównaniu ze zwiększeniem o 11-15 mmHg po podaniu samego linezolidu, o 14-18 mmHg po podaniu samej pseudoefedryny lub fenylopropanolaminy i o 8-11 mmHg po zastosowaniu placebo. Nie przeprowadzono podobnych badań u osób z nadciśnieniem tętniczym. Zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki leków działających wazopresyjnie (w tym leków działających na receptory dopaminergiczne) podczas ich jednoczesnego stosowania z linezolidem.

Interakcje serotoninerгіczne

U zdrowych ochotników badano możliwość interakcji między linezolidem a deksklotometorfanem. Badani otrzymywali deksklotometorfan (2 dawki po 20 mg podane z 4-godzinną przerwą) z linezolidem lub bez niego. U zdrowych osób otrzymujących linezolid i deksklotometorfan nie obserwowano objawów zespołu serotoninerгіowego (tj. splątanie, majaczenie, niepokój, drżenie, zaczerwienienie twarzy, zwiększona potliwość i wysoka gorączka).

Po wprowadzeniu linezolidu do obrotu odnotowano jeden przypadek wystąpienia objawów podobnych do zespołu serotoninerгіowego po jednoczesnym podaniu linezolidu i deksklotometorfanu. Objawy te ustąpiły po odstawieniu obu leków.

Podczas stosowania linezolidu w praktyce klinicznej z lekami serotoninerгіcznymi, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i opioidów, notowano przypadki zespołu serotoninerгіowego. Dlatego jednoczesne ich podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne podawanie linezolidu i leków serotoninerгіcznych, opisano w punkcie 4.4.

Stosowanie z pokarmami bogatymi w tyraminę

U pacjentów otrzymujących razem linezolid i tyraminę w dawce mniejszej niż 100 mg nie obserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego. Świadczy to o tym, że należy jedynie unikać spożywania nadmiernych ilości pokarmów i napojów o dużej zawartości tyraminy (tj. dojrzale sery, wyciągi z drożdży, niedestylowane napoje alkoholowe i produkty uzyskiwane z fermentacji nasion soi, np. sos sojowy).

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Linezolid nie jest w wykrywalnym stopniu metabolizowany przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP) i nie hamuje aktywności żadnego z istotnych klinicznie ludzkich izoenzymów CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Podobnie linezolid nie indukuje izoenzymów cytochromu P450 u szczurów. Dlatego nie są spodziewane interakcje lekowe linezolidu związane z aktywnością CYP450.

Ryfampicyna

Wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę linezolidu był badany u szesnastu ochotników – zdrowych mężczyzn, którym podawano 600 mg linezolidu 2 razy na dobę przez 2,5 dnia lub linezolid wraz z 600 mg ryfampicyny podawanej raz na dobę przez 8 dni. Ryfampicyna zmniejszała wartości C_{max} i AUC linezolidu średnio o odpowiednio 21% [90% CI, 15, 27] i 32% [90% CI, 27, 37]. Mechanizm tej interakcji i jej znaczenie kliniczne są nieznane.

Warfaryna

Jeśli podczas leczenia linezolidem, po osiągnięciu jego stężenia stacjonarnego pacjentowi podawano warfarynę, prowadziło to do zmniejszenia średniej maksymalnej wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) o 10% i zmniejszenia wartości AUC dla INR o 5%. Nie ma wystarczających danych, aby określić ewentualne znaczenie kliniczne tych obserwacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Występuje ryzyko podczas stosowania linezolidu u ludzi.

Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, to znaczy tylko wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, dlatego przed rozpoczęciem i podczas leczenia linezolidem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach linezolid powodował zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjenta, że podczas leczenia linezolidem mogą wystąpić zawroty głowy lub zaburzenia widzenia (jak opisano w punktach 4.4 i 4.8) i że nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, gdy wystąpi którykolwiek z tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane wraz z częstością ich występowania, na podstawie danych dotyczących działań niepożądanych, niezależnie od tego czy ustalono ich związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu leczniczego, zebranych podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem ponad 6000 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka (8,9%), nudności (6,9%), wymioty (4,3%) i ból głowy (4,2%).

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi, które były przyczyną przerwania leczenia, były: bóle głowy, biegunka, nudności i wymioty. Około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem linezolidu.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu linezolidu do obrotu umieszczono w poniższej tabeli w kategorii „częstość nieznana”, ponieważ rzeczywista częstość ich występowania nie może być obecnie określona na podstawie dostępnych danych.

Podczas leczenia linezolidem obserwowano poniższe działania niepożądane zgłaszane z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstotliwości			
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	Poantybiotykowe zapalenie okrężnicy, w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy*, zapalenie pochwy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość*, niedokrwistość*†	Pancytopenia*, leukopenia*, neutropenia, eozynofilia	Niedokrwistość syderoblastyczna*	Zahamowanie czynności szpiku kostnego*
Zaburzenia układu immunologicznego			Anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia	Kwasica mleczanowa*	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak w ustach), zawroty głowy	Drgawki*, neuropatia obwodowa*, niedoczulica, parestezje		Zespół serotoninowy**
Zaburzenia oka		Neuropatia nerwu wzrokowego*, Niewyraźne widzenie*	Zmiana pola widzenia*	Zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata widzenia*, zmiana ostrości widzenia*, zmiana widzenia barw*
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne		
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (tachykardia)		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Przemijające napady niedokrwienne zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył		
Zaburzenia	Biegunka,	Zapalenie	Powierzchnowe	

żołądka i jelit	nudności, wymioty, miejscowy lub uogólniony ból brzucha, zaparcie, niestrawność	trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia brzucha, suchość w jamie ustnej, luźne stolce, przebarwienia lub zmiany w obrębie języka	przebarwienia zębów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność AspAT, ALAT lub fosfatazy zasadowej	Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, pęcherzowe zapalenie skóry, obfite pocenie się	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [#] , zespół Stevensa-Johnsona [#] , zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością	Łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone stężenie azotu mocznikowego (BUN)	Niewydolność nerek, wielomocz, zwiększone stężenie kreatyniny		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia w obrębie pochwy i sromu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zlokalizowany ból	Dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone pragnienie		
Badania diagnostyczne	<u>Parametry biochemiczne</u> Zwiększona aktywność LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku. Zmniejszone stężenie białka całkowitego, albuminy, sodu lub wapnia. Zwiększone lub	<u>Parametry biochemiczne</u> Zwiększone stężenie sodu lub wapnia. Zmniejszone stężenie glukozy po posiłku. Zwiększone lub zmniejszone stężenie chlorków.		

	zmniejszone stężenie potasu lub wodorowęglanów.			
	<u>Parametry hematologiczne</u> Zwiększona liczba neutrofilów lub eozynofiliów. Zmniejszone stężenie hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych. Zwiększona lub zmniejszona liczba płytek krwi lub krwinek białych.	<u>Parametry hematologiczne</u> Zwiększona liczba retikulocytów. Zmniejszona liczba neutrofilów.		

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5

Częstość występowania działań niepożądanych oszacowano z zastosowaniem „reguły trzech” Hanley’a (ang. rule of three).

† Patrz niżej

W rzadkich przypadkach następujące działania niepożądane linezolidu uznano za ciężkie: umiejscowiony ból brzucha, przemijające napady niedokrwienne i nadciśnienie tętnicze.

† W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których linezolid podawano przez okres do 28 dni, niedokrwistość stwierdzono u 2,0% pacjentów. W programie z zastosowaniem leku ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu u pacjentów z zagrażającymi życiu zakażeniami i ze współistniejącymi chorobami, odsetek pacjentów, którzy otrzymywali linezolid przez ≤ 28 dni i u których wystąpiła niedokrwistość, wyniósł 2,5% (33/1326) w porównaniu z 12,3% (53/430) pacjentów leczonych przez ≤ 28 dni. Związana z leczeniem linezolidem ciężka niedokrwistość, powodująca konieczność przetoczenia krwi, wystąpiła u 9% (3/33) pacjentów leczonych przez okres do 28 dni i u 15% (8/53) pacjentów leczonych przez ponad 28 dni.

Dzieci i młodzież:

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z badań klinicznych u ponad 500 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do 17 lat) nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana specyficzna odtrutka.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania linezolidu. Poniższe informacje mogą jednak być użyteczne w postępowaniu po przedawkowaniu. Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego czynności życiowe i utrzymywanie przesączania kłębuszkowego.

Około 30% dawki linezolidu jest usuwane z organizmu w ciągu 3-godzinnej hemodializy, ale nie ma danych na temat usuwania linezolidu metodą dializy otrzewnowej lub hemoperfuzji. Dwa główne metabolity linezolidu są również w pewnym stopniu usuwane metodą hemodializę.

Objawami toksyczności linezolidu u szczurów po podawaniu dawek 3000 mg/kg mc./dobę było zmniejszenie aktywności i ataksja, a u psów po dawkach 2000 mg/kg mc./dobę występowały wymioty i drżenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne.

Kod ATC: J01XX08

Ogólne właściwości

Linezolid jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z nowej grupy leków przeciwdrobnoustrojowych - oksazolidynonów. W warunkach *in vitro* działa na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i drobnoustroje beztlenowe. Wyjątkowy mechanizm działania linezolidu prowadzi do wybiórczego hamowania syntezy białka bakteryjnego. Linezolid wiąże się z określonymi miejscami na rybosomie bakteryjnym (23S podjednostki 50S), uniemożliwiając powstanie czynnego kompleksu inicjującego 70S o podstawowym znaczeniu dla procesu translacji.

Efekt poantybiotyczny (ang. postantibiotic effect, PAE) linezolidu w odniesieniu do *Staphylococcus aureus* w warunkach *in vitro* utrzymywał się około 2 godzin. Na modelach zwierzęcych *in vivo* efekt poantybiotyczny linezolidu utrzymywał się 3,6 godziny dla *Staphylococcus aureus* i 3,9 godziny dla *Streptococcus pneumoniae*. W badaniach na zwierzętach kluczowym parametrem farmakodynamicznym określającym skuteczność linezolidu był czas, w którym jego stężenie w osoczu przekraczało wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) wobec drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

Stężenia graniczne

Graniczne wartości MIC wg EUCAST (Europejski Komitet ds. Badania Wrażliwości na Leki Przeciwdrobnoustrojowe) dla gronkowców, enterokoków i paciorkowców:

EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla linezolidu (2017-03-13, v 7.1)

	wrażliwe	oporne
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L
Stężenia graniczne (MIC) nieodnoszące się do konkretnego gatunku*	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L

*Stężenia graniczne nieodnoszące się do konkretnego gatunku ustalono głównie na podstawie danych dotyczących PK/PD i nie zależą od występowania MIC poszczególnych gatunków. Są one przeznaczone do stosowania wyłącznie w przypadku drobnoustrojów, dla których nie ustalono swoistych stężeń granicznych. Nie wolno wykorzystywać ich w przypadku gatunków, dla których nie zaleca się oznaczania wrażliwości.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie nabytej oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady eksperta.

Kategoria
<u>Drobnoustroje wrażliwe</u> Bakterie tlenowe Gram-dodatnie: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Gronkowce koagulazo-ujemne <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Paciorkowce grupy C Paciorkowce grupy G Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Drobnoustroje odporne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.

* Skuteczność kliniczną wykazano w stosunku do szczepów wrażliwych, które wyizolowano w zakażeniach zgodnych z zatwierdzonymi wskazaniami klinicznymi.

W badaniach *in vitro* linezolid wykazał działanie na *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność kliniczną.

Oporność

Oporność krzyżowa

Mechanizm działania linezolidu różni się od mechanizmu działania innych grup antybiotyków.

Badania *in vitro* ze szczepami wyizolowanymi z materiału klinicznego (w tym z gronkowcami opornymi na metycylinę, enterokokami opornymi na wankomycynę oraz paciorkowcami opornymi na penicylinę i erytromycynę) wskazują, że linezolid działa zwykle na drobnoustroje odporne na inne antybiotyki z jednej lub z kilku grup.

Oporność na linezolid jest związana z mutacjami punktowymi w podjednostce 23S rRNA.

Podobnie jak udokumentowano to w przypadku innych antybiotyków, po stosowaniu linezolidu u pacjentów z trudnymi do wyleczenia zakażeniami i (lub) leczonych przez dłuższy czas, obserwowano zmniejszanie się wrażliwości. Stwierdzano oporność na linezolid enterokoków, *Staphylococcus aureus* i gronkowców koagulazo-ujemnych. Na ogół wiązała się ona z wydłużonym okresem leczenia i obecnością materiałów protetycznych lub niedrenowanych ropni. W przypadku występowania w szpitalu mikroorganizmów opornych na antybiotyki konieczne jest ścisłe przestrzeganie zasad ograniczania zakażeń.

Informacje z badań klinicznych

Badania u dzieci i młodzieży:

W otwartym badaniu klinicznym porównano skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 h) i wankomycyny (10-15 mg/kg mc. co 6-24 h) w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie szczepy o potwierdzonej lub podejrzewaną oporności (w tym szpitalnego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej, bakteriemii związanej ze stosowaniem cewników, bakteriemii o nieznanym podłożu oraz innych zakażeń) u dzieci w wieku od urodzenia do 11 lat. Odsetek wyleczeń w populacji kwalifikującej się do oceny klinicznej wyniósł 89,3% (134/150) w grupie linezolidu i 84,5% (60/71) w grupie wankomycyny (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Linezolid składa się głównie z (s)-linezolidu, który jest biologicznie czynny i jest metabolizowany do nieaktywnych pochodnych.

Wchłanianie

Linezolid jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje w ciągu 2 godzin po podaniu linezolidu. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym (dawkowanie doustne i dożylnie w krzyżowym badaniu) jest całkowita (około 100%). Pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie linezolidu, a wchłanianie linezolidu po jego podaniu w zawiesinie doustnej jest podobne do wchłaniania po podaniu linezolidu w tabletkach powlekanych.

Średnie wartości C_{max} i C_{min} oraz odchylenie standardowe [OS] w stanie stacjonarnym po dożylnym podawaniu linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę, wynoszą odpowiednio 15,1 [2,5] mg/L i 3,68 [2,68] mg/L.

W innym badaniu wartości C_{max} i C_{min} po doustnym podawaniu linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę wyniosły odpowiednio 21,2 [5,8] mg/L i 6,15 [2,94] mg/L. Stan stacjonarny ustala się do drugiego dnia podawania leku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych wynosi średnio około 40-50 litrów, co w przybliżeniu odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 31% i nie zależy od stężenia.

W badaniach z udziałem ograniczonej liczby ochotników ustalono stężenia linezolidu w różnych płynach ustrojowych po podaniu wielokrotnym. Stosunek stężeń linezolidu w ślinie i w pocie do stężeń w osoczu wynosił, odpowiednio, 1,2:1,0 i 0,55:1,0. Stosunek stężeń linezolidu w płynie nabłonka wyściółkowego i komórek pęcherzyków płucnych do stężeń w osoczu, wyznaczony na podstawie wartości C_{max} w stanie stacjonarnym, wynosił, odpowiednio, 4,5:1,0 i 0,15:1,0. W małym badaniu z udziałem pacjentów z wodogłowiem, z założonymi zastawkami komorowo-otrzewnowymi i z zasadniczo niezmiennymi zapalnymi oponami mózgowymi, stosunek stężenia linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu (przy C_{max} po podaniu wielokrotnym) wynosił 0,7:1,0.

Metabolizm

Linezolid jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku utleniania pierścienia morfolinowego, co prowadzi głównie do powstania dwóch nieaktywnych pochodnych – kwasów karboksylowych z otwartym pierścieniem: kwasu aminoetoksyoctowego (PNU-142300) i hydroksyetyloglicyny (PNU-142586). Hydroksyetyloglicyna (PNU-142586) jest podstawowym metabolitem występującym u ludzi. Uznaje się, że powstaje on w wyniku przemian nieenzymatycznych. Kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300) powstaje w mniejszych ilościach. Opisano również inne, drugorzędne, nieaktywne metabolity.

Eliminacja

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek linezolid w stanie stacjonarnym jest głównie wydalany w moczu w postaci metabolitu PNU-142586 (40%), leku macierzystego (30%) i metabolitu PNU-142300 (10%). W kale lek macierzysty praktycznie nie występuje, a metabolity PNU-142586 i PNU-142300 występują w ilościach odpowiadających około 6% i 3% dawki. Okres półtrwania linezolidu w fazie eliminacji wynosi około 5-7 godzin.

Klirens pozanerkowy stanowi około 65% całkowitego klirensu linezolidu. Zwiększanie dawki wiąże się z nieznaczną nieliniowością klirensu. Przyczyną wydaje się mniejszy nerkowy i pozanerkowy klirens linezolidu przy większych stężeniach leku. Jednak różnice w klirensie są małe i nie wpływają na okres półtrwania w fazie eliminacji.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek: po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tzn. z klirensem kreatyniny < 30 mL/min) obserwowano 7-8-krotne zwiększenie ekspozycji na dwa główne metabolity linezolidu w osoczu. Nie obserwowano jednak zwiększenia wartości pola pod krzywą AUC substancji macierzystej. Mimo że, pewna ilość głównych metabolitów linezolidu jest usuwana podczas hemodializy, to jednak ich stężenie w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 600 mg było nadal znacząco większe po dializie niż stężenie obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z niewielką do umiarkowanej niewydolnością nerek.

U 24 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, z których 21 było regularnie poddawanych hemodializie, maksymalne stężenie w osoczu dwóch głównych metabolitów po kilku dniach podawania linezolidu były około 10-krotnie większe niż notowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenia linezolidu nie zmieniały się. Nie ustalono znaczenia klinicznego tych obserwacji ze względu na ograniczoną obecnie liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: ograniczone dane wskazują, że farmakokinetyka linezolidu, PNU-142300 i PNU-142586 nie zmienia się u pacjentów z niewielką do umiarkowanej niewydolnością wątroby (tj. klasa A lub B wg Childa-Pugha). Nie oceniano farmakokinetyki linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. klasa C wg Childa-Pugha). Ze względu na to, że linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można się jednak spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na jego metabolizm (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (< 18 lat): brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat), dlatego nie zaleca się jego podawania pacjentom z tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.2). W celu ustalenia zaleceń dotyczących bezpiecznego i skutecznego dawkowania konieczne są dalsze badania. Badania farmakokinetyczne wskazują, że klirens linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek jest większy u dzieci (w wieku od 1 tygodnia do 12 lat) niż u dorosłych, ale zmniejsza się wraz z wiekiem.

Po podawaniu linezolidu w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin dzieciom w wieku od 1 tygodnia do 12 lat, uzyskano ekspozycję na linezolid zbliżoną do ekspozycji występującej u dorosłych po podaniu 600 mg dwa razy na dobę.

U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens ogólnoustrojowy linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) zwiększa się szybko. Dlatego ekspozycja na linezolid u noworodków otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin będzie największa w pierwszym dniu po urodzeniu. Nie należy spodziewać się jednak nadmiernej kumulacji linezolidu stosowanego w tym schemacie dawkowania w pierwszym tygodniu życia, gdyż klirens linezolidu szybko zwiększa się w tym okresie. Farmakokinetyka linezolidu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) po podaniu dawki 600 mg była podobna jak u dorosłych. Dlatego ekspozycja na linezolid podawany w dawce 600 mg co 12 godzin będzie podobna jak u dorosłych otrzymujących taką samą dawkę.

U dzieci z zastawką komorowo-otrzewnową, którym podawano linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin, obserwowano zmienne stężenie linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i dawek wielokrotnych. Nie udało się uzyskać ani utrzymać stałego stężenia leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dlatego nie zaleca się stosowania linezolidu w leczeniu empirycznym u dzieci z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci w podeszłym wieku: właściwości farmakokinetyczne linezolidu nie zmieniają się znacząco u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Kobiety: u kobiet objętość dystrybucji jest nieco mniejsza niż u mężczyzn, a średni klirens, po uwzględnieniu masy ciała, jest mniejszy o około 20%. Stężenia linezolidu w osoczu są większe u kobiet, co może częściowo wynikać z różnic w masie ciała. Ze względu na to, że średni okres półtrwania linezolidu nie różni się znacząco u mężczyzn i u kobiet, można jednak oczekiwać, że stężenie linezolidu w osoczu u kobiet nie będzie się zwiększało znacząco powyżej stężeń dobrze tolerowanych i dlatego dostosowanie dawki u kobiet nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linezolid zmniejsza płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie linezolidu w osoczu jest w przybliżeniu podobne do stężenia, które może występować u ludzi. U zwierząt w okresie dojrzałości płciowej działanie to było przemijające, ale utrzymywało się u młodych zwierząt otrzymujących linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. Obserwowano nieprawidłową morfologię nasienia w jądrach dorosłych szczurów oraz przerost nabłonka i hiperplazję komórek w najądrzu. Linezolid wpływał na dojrzewanie plemników u szczurów.

Podanie testosteronu nie wpływa na spowodowane przez linezolid zmiany płodności. U psów otrzymujących linezolid przez 1 miesiąc nie obserwowano przerostu nabłonka najądrzy, choć wystąpiły zmiany masy gruczołu krokowego, jąder i najądrzy.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy i szczurów nie dowiodły teratogennego działania linezolidu, gdy ekspozycja była, odpowiednio, 4-krotnie większa lub porównywalna do ekspozycji u ludzi. Linezolid w tych samych stężeniach działał toksycznie na ciężarne samice myszy i powodował zwiększenie śmiertelności zarodków (włącznie z całkowitą utratą miotów), zmniejszenie masy ciała płodów i nasilenie genetycznych skłonności do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u badanego szczepu myszy. U ciężarnych samic szczura stwierdzono niewielkie działanie toksyczne, gdy narażenie było mniejsze niż spodziewane u ludzi. Notowano niewielkie działanie toksyczne na płód, objawiające się zmniejszeniem masy ciała, zmniejszonym kostnieniem mostka, zmniejszeniem przeżywalności potomstwa i lekkim opóźnieniem dojrzewania. Po skojarzeniu takiego potomstwa w nowym pokoleniu obserwowano przemijające, zależne od dawki, zwiększenie częstości utraty zarodków przed implantacją i zmniejszoną płodność. U królików zmniejszenie masy ciała płodów występowało tylko w wypadku działania toksycznego na matkę (objawy kliniczne, zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożywanego pokarmu) przy niskim poziomie narażenia, stanowiącym 0,06 narażenia u ludzi przewidywanego na podstawie wartości AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

Linezolid i jego metabolity przenikają do mleka karmiących samic szczura i osiągają w nim stężenia większe niż w osoczu.

Linezolid powoduje przemijające zahamowanie czynności szpiku u szczurów i psów.

U szczurów otrzymujących doustnie linezolid przez 6 miesięcy w dawce 80 mg/kg mc./dobę obserwowano nieodwracalne, minimalne lub niewielkie zmiany zwyrodnieniowe aksonów nerwów kulszowych. W wykonanej po 3 miesiącach autopsji u 1 samca otrzymującego taką samą dawkę

linezolidu odnotowano minimalne zmiany zwyrodnieniowe w nerwach kulszowych. W celu znalezienia oznak zmian zwyrodnieniowych w nerwie wzrokowym przeprowadzono szczegółową ocenę morfologiczną tkanek utrwalonych perfuzyjnie. Minimalne lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe stwierdzono u 2 z 3 samców szczurów po 6 miesiącach podawania linezolidu, lecz bezpośredni związek przyczynowy ze stosowaniem leku nie był jednoznaczny ze względu na ostry charakter zmian oraz ich niesymetryczne rozmieszczenie. Obserwowane zmiany zwyrodnieniowe nerwu wzrokowego były mikroskopowo porównywalne z samoistnymi jednostronnymi zmianami zwyrodnieniowymi w nerwie wzrokowym, opisywanymi u starzejących się szczurów i mogą stanowić nasilenie powszechnie występujących zmian podstawowych.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza wymienionym w innych punktach tej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości i onkogenności ze względu na krótki czas podawania leku i brak genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Głukoza jednowodna
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Do roztworu nie należy dodawać innych substancji. Jeśli linezolid ma być podawany jednocześnie z innymi lekami, każdy lek należy podawać osobno, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jego stosowania. Podobnie, jeśli to samo dożycie dożylnie ma służyć do sekwencyjnego podawania różnych leków, to przed każdym podaniem linezolidu i po jego podaniu należy je przepłukać zachowującym zgodność roztworem do infuzji (patrz punkt 6.6).

Roztwór do infuzji linezolidu jest fizycznie niezgodny z następującymi lekami: amfoterycyna B, chloropromazyny chlorowodorek, diazepam, pentamidyny izetionian, erytromycyny laktobionian, fenytoina sodowa i sulfametoksazol z trimetoprymem. Ponadto jest on niezgodny chemicznie z solą sodową ceftriaksonu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Po otwarciu: ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zastosować natychmiast, chyba, że metoda otwarcia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie podany natychmiast, za okres i warunki przechowywania podczas stosowania odpowiedzialność ponosi wyłącznie użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowego użytku, gotowe do zastosowania, wyposażone w system portów, wielowarstwowe polipropylenowe worki infuzyjne. Worek infuzyjny składa się z wielowarstwowej folii polipropylenowej z systemem portów, z dwoma rurkami polipropylenowymi, z których jedna jest zaplombowana razem z polipropylenowym portem typu „twist-off”, a druga z poliwęglanowym portem iniekcyjnym, wyposażonym w gumowy korek z gumy izoprenowej. Worek infuzyjny jest dalej umieszczany w trójwarstwowym worku laminowanym (worek zewnętrzny).

Worki infuzyjne zawierają po 300 mL roztworu do infuzji, w tekturowym pudełku.

Każde tekturowe pudełko zawiera 1, 5, 10 lub 25 worków infuzyjnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Bezpośrednio przed podaniem zdjąć zewnętrzną folię, sprawdzić szczelność worka, ściskając go mocno przez minutę. Jeśli worek przecieka, nie stosować go, gdyż mógł utracić jałowość. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Można stosować wyłącznie klarowny roztwór, niezawierający stałych cząstek. Nie stosować worków w połączeniu szeregowym. Niewykorzystane resztki roztworu należy wyrzucić. Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie podłączać worków z częściowo zużytą zawartością.

Roztwór do infuzji Linezolid Eugia, 2 mg/mL wykazuje zgodność z następującymi roztworami:

- 5% roztwór glukozy do infuzji dożylnych,
- 0,9% roztwór sodu chlorku do infuzji dożylnych,
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań Hartmanna).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eugia Pharma (Malta) Ltd.
Vault 14, level 2
Valletta Waterfront
Floriana, FRN1914
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24529

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018-01-19

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2023-03-08

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2024-02-19