

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Bioton, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg linezolidu (*Linezolidum*). Każdy worek infuzyjny o pojemności 300 ml zawiera 600 mg linezolidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy worek infuzyjny o pojemności 300 ml zawiera 15,1 g glukozy i 115 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Izotoniczny, klarowny, bezbarwny do żółtego roztwór

pH od 4,5 do 5,0

Osmolalność: 280-320 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Szpitalne zapalenie płuc
- Pozaszpitalne zapalenie płuc

Linezolid Bioton 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 dane na temat rozpowszechnienia oporności na inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie (dane dotyczące określonych bakterii, patrz punkt 5.1). Linezolid 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.

- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.4)

Linezolid Bioton 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 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 przypadku należy koniecznie wdrożyć jednocześnie leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.

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

Podczas planowania i stosowania antybiotykoterapii należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Linezolid Bioton można stosować w leczeniu początkowym.

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, lokalizacji 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 bakteriami nie ma konieczności zwiększania dawki ani wydłużania czasu leczenia.

Zalecenia dotyczące dawkowania roztworu do infuzji, tabletek lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej są identyczne i 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 ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), umożliwiających ustalenie zalecanego dawkowania (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dlatego do czasu uzyskania dodatkowych danych nie zaleca się stosowania 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 leku przewyższa teoretyczne ryzyko.

Ponieważ 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 (CAPD od ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis) 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 od zakończenia ich podawania.

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

- nieleczone nadciśnienie tętnicze, guz chromochłonny nadnerczy, rakowiak, nadczynność tarczycy, depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzenia schizoafektywne, ostre stany dezorientacji;
- którykolwiek z następujących leków: inhibitory wychwytu 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 podczas leczenia linezolidem (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

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. Dlatego ściśle kontrolowanie liczby krwinek zaleca się u pacjentów ze

stwierdzoną wcześniej niedokrwistością, granulocytopenią lub małopłytkowością, u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie, które może zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub niekorzystnie wpływać na liczbę albo czynność płytek krwi, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz 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 początkowy obraz morfologii 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 zalecane 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 zakażeniami wywołanymi wyłącznie przez organizmy Gram-dodatnie (iloraz szans: 0,96; 95% przedział ufności: 0,58–1,59), ale były istotnie wyższe ($p = 0,0162$) w grupie pacjentów leczonych linezolidem, u których w punkcie początkowym stwierdzono jakiegokolwiek inny patogen lub brak patogenu (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 konieczne należy rozpocząć także leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią

Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, 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, zaleca się przerwanie stosowania leku przeciwbakteryjnego (w tym linezolidu) i niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. 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 serotoniny (SSRI). 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 ruchowej. W razie ich wystąpienia lekarz powinien rozważyć odstawienie jednego lub obu leków. Po odstawieniu leku serotoninergicznego mogą wystąpić objawy z odstawienia.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem notowano przypadki neuropatii obwodowej, a także neuropatii nerwu wzrokowego i zapalenia nerwu wzrokowego, czasem prowadzącej do utraty wzroku. Doniesienia te dotyczyły głównie pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 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 przypadkach 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, nie wybiórczym 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 fizjologiczną 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

Niekorzystny wpływ linezolidu obserwowano u dorosłych samców szczurów; wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi nie jest znany (patrz punkt 4.6).

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

Ten produkt leczniczy zawiera 15,1 g glukozy w 300 ml roztworu.

To powinno być wzięte pod uwagę w przypadku pacjentów chorych na cukrzycę.

Ten produkt leczniczy zawiera 5 mmol (115 mg) sodu w 300 ml roztworu.

To należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminoooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nie wybiórczym inhibitorem monoaminoooksydazy (MAO). Istnieją bardzo 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 serotoninerdyczne

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

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

Podczas stosowania linezolidu w praktyce klinicznej z lekami serotoninerdycznymi, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, notowano przypadki zespołu serotoninowego. Dlatego jednoczesne ich podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne podawanie linezolidu i leków serotoninerdycznych, 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. dojrzałe 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 nie są znane.

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 INR w AUC o 5%. Nie ma wystarczających danych, aby określić ewentualne znaczenie kliniczne tych obserwacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Występuje ryzyko podczas stosowania produktu leczniczego u ludzi.

Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że 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 na czas leczenia linezolidem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Linezolid zmniejsza płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie leku w osoczu jest w przybliżeniu podobne do stężenia, które może występować u ludzi. U psów leczonych przez 1 miesiąc wystąpiły zmiany masy gruczołu krokowego, jąder i najądrzy (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo jak linezolid może wpływać na męski układ rozrodczy u ludzi.

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 wówczas prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

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 2000 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka (8,4%), ból głowy (6,5%), nudności (6,3%) i wymioty (4,0%). Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi, które były przyczyną przerwania leczenia, były: ból 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	Zapalenie pochwy	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków, w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy*		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość*†	Leukopenia* neutropenia małopłytkowość* eozynofilia	Pancytopenia*		Zahamowanie czynności szpiku kostnego* niedokrwistość syderoblastyczna*
Zaburzenia układu immunologicznego					Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia			Kwasica mleczanowa*
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność				
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak w ustach), zawroty głowy	Drgawki* niedoczulica parestezje			Zespół serotoninowy** neuropatia obwodowa*
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie*	Zmiana pola widzenia*		Neuropatia nerwu wzrokowego* 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 żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, miejscowy lub uogólniony ból brzucha, zaparcie, niestrawność	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej, żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia lub zmiany w obrębie języka	Powierzchnowe 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	Pokrzywka, zapalenie skóry, obfite pocenie się			Pęcherzowe choroby skóry takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, 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	Parametry biochemiczne: zwiększona aktywność LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku. Zmniejszone stężenie białka całkowitego, albuminy, sodu lub wapnia. Zwiększone lub zmniejszone stężenie potasu lub wodorowęglanów	Parametry biochemiczne: zwiększone stężenie sodu lub wapnia. Zmniejszone stężenie glukozy po posiłku. Zwiększone lub zmniejszone stężenie chlorków.			
	Parametry hematologiczne: zwiększona liczba neutrofilii lub eozynofilii. Zmniejszone stężenie hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych. Zwiększona lub zmniejszona liczba płytek krwi lub krwinek białych.	Parametry hematologiczne: zwiększona liczba retykulocytów, zmniejszona liczba neutrofilii.			

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5

† 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania linezolidu. Jednak poniższe informacje mogą 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 hemodializy.

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: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; inne leki przeciwbakteryjne.

Kod ATC: J01XX08

Ogólne właściwości

Linezolid jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym z nowej klasy 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. Lek wiąże się z określonymi miejscami na rybosomie bakteryjnym (23S podjednostki 50S), uniemożliwiając powstanie czynnego kompleksu inicjującego 70S o podstawowym znaczeniu dla procesu translacji.

Efekt poantybiotykowy (ang. postantibiotic effect, PAE) linezolidu w odniesieniu do *Staphylococcus aureus* w warunkach *in vitro* utrzymuje się około 2 godziny. Na modelach zwierzęcych *in vivo* efekt poantybiotykowy 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 leku był czas, w którym stężenie linezolidu w osoczu

przekraczało wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) wobec drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

Stężenia graniczne

Stężenia graniczne w odniesieniu do minimalnego stężenia hamującego (MIC), ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST).

Patogen	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G)	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Niezwiązane z określonymi gatunkami*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

*Wartości graniczne niezwiązane z określonymi gatunkami zostały ustalone przede wszystkim na podstawie danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładów MIC u określonych gatunków. Dotyczą one wyłącznie drobnoustrojów, dla których nie wyznaczono określonej wartości granicznej, a nie tych gatunków, w przypadku których nie zaleca się badania wrażliwości.

Wrażliwość

Częstość występowania nabytej oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie dla poszczególnych szczepów. Dostęp do lokalnych informacji o oporności jest pożądany, zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń wydaje się wątpliwa.

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> *

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Paciorkowce grupy C

Paciorkowce grupy G

Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus species

Drobnoustroje odporne

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria species

Enterobacteriaceae

Pseudomonas species

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

Linezolid wykazał działanie *in vitro* na *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, ale 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.

Tak jak udokumentowano w przypadku innych antybiotyków stosowanych u pacjentów z trudnymi do wyleczenia zakażeniami i (lub) przez dłuższy czas, po zastosowaniu linezolidu obserwowano zmniejszanie się wrażliwości. Oporność na linezolid notowano u enterokoków, gronkowca złocistego i gronkowców koagulazo-ujemnych. Na ogół wiązała się ona z wydłużonym okresem leczenia i obecnością materiałów protetycznych lub niedrenowanych ropni. Jeśli w szpitalu spotyka się drobnoustroje odporne na antybiotyki, konieczne jest ścisłe przestrzeganie procedur ograniczania zakażeń.

Informacje z badań klinicznych

Badania u dzieci i młodzieży

W otwartym badaniu porównywano skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 godzin) i wankomycyny (10 do 15 mg/kg mc. co 6-24 godziny) w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie szczepy o potwierdzonej lub przypuszczalnej oporności (w tym szpitalnego zapalenia

płuc, powikłanych zakażeń skóry i jej struktur, bakteriemii związanej ze stosowaniem cewników, bakteriemii o nieznanym podłożu i innych zakażeń) u dzieci w wieku od urodzenia do 11 lat. Odsetek wyleczeń w dającej się ocenić klinicznie populacji wynosił 89,3% (134/150) w grupie otrzymującej linezolid i 84,5% (60/71) w grupie leczonej wankomycyną (95% CI: -4,9; 14,6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Substancją czynną zawartą w produkcie Linezolid Bioton jest biologicznie czynny (s)-linezolid, który jest metabolizowany do nieczynnych pochodnych.

Wchłanianie

Linezolid jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje w ciągu 2 godzin po podaniu. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym (dawkowanie doustne i dożylne w krzyżowym badaniu) jest całkowita (około 100%). Pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie, a wchłanianie linezolidu po podaniu zawiesiny doustnej jest podobne do uzyskiwanego po podaniu tabletek 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 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 stężenia 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 poprzez utlenianie pierścienia morfolinowego, co prowadzi głównie do powstania dwóch nieczynnych 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. Stwierdzono także występowanie innych, nieczynnych metabolitów.

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.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny <30 ml/min) obserwowano 7–8-krotne zwiększenie narażenia na wpływ dwóch głównych metabolitów linezolidu w osoczu. Nie notowano jednak zwiększenia wartości AUC produktu niezmiennego. Wprawdzie hemodializa usuwa pewną ilość głównych metabolitów linezolidu, ale 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 lekką 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 było około 10-krotnie większe niż notowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenia linezolidu nie zmieniały się.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało dotychczas ustalone w związku z ograniczonymi danymi o bezpieczeństwie stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane wskazują, że farmakokinetyka linezolidu, PNU-142300 i PNU-142586 nie zmienia się u pacjentów z lekką 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). Ponieważ jednak linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpłyną znacząco na jego metabolizm (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku <18 lat)

Nie ma 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, ogólny wpływ leku na organizm był zbliżony do występującego u dorosłych otrzymujących 600 mg dwa razy na dobę.

U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens układowy linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) zwiększa się szybko. Dlatego ogólny wpływ leku na organizm u noworodków otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin będzie największy w pierwszym dniu po urodzeniu. Jednak nie jest spodziewana nadmierna kumulacja leku stosowanego w tym schemacie dawkowania w pierwszym tygodniu życia, gdyż klirens linezolidu szybko zwiększa się w tym okresie.

Farmakokinetyka linezolidu po podaniu dawki 600 mg u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) była podobna jak u dorosłych. Dlatego ogólny wpływ linezolidu podawanego w dawce 600 mg co 12 godzin będzie u tych pacjentów podobny.

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 wielu dawek. Nie udało się trwale uzyskać ani utrzymać

stężenia leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dlatego nie zaleca się stosowania linezolidu w leczeniu empirycznym u dzieci z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka linezolidu nie zmienia się znacząco u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Kobiety

U kobiet objętość dystrybucji jest nieco mniejsza niż u mężczyzn, a średni klirens skorygowany według masy ciała jest mniejszy o około 20%. Stężenie linezolidu w osoczu jest większe u kobiet, co może częściowo wynikać z różnic w masie ciała. Ponieważ jednak średnia wartość okresu półtrwania linezolidu u mężczyzn i u kobiet nie różni się istotnie, można oczekiwać, że stężenie linezolidu w osoczu kobiet nie będzie zwiększało się znacząco powyżej stężeń dobrze tolerowanych i modyfikacja dawki nie jest u nich konieczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linezolid zmniejsza płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie leku w osoczu jest w przybliżeniu podobne do stężenia, które może występować u ludzi. U dojrzałych płciowo zwierząt działanie to było przemijające, ale utrzymywało się u młodych zwierząt otrzymujących linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. Obserwowano nieprawidłową budowę nasienia w jądrach dorosłych szczurów oraz przerost nabłonka i hiperplazję komórek w najądrzu. Linezolid wpływa 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, jeśli narażenie było, odpowiednio, 4-krotnie większe lub porównywalne do tego, które może wystąpić u ludzi. Linezolid w tych samych stężeniach miał działanie toksyczne na ciężarne samice myszy i powodował zwiększenie śmiertelności zarodków (włącznie z całkowitą utratą miotów), zmniejszenie masy ciała płodów i nasilenie normalnych 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 przed implantacyjnej utraty zarodków i zmniejszoną płodność. U królików zmniejszenie masy ciała płodów występowało tylko w wypadku działania toksycznego u matki (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

zwyródnieniowymi 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 w standardowym zestawie badań.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Kwas solny 0,1N (do ustalania pH)
Sodu wodorotlenek 0,1N (do ustalania 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 z nich należy podawać osobno, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jego stosowania. Podobnie, jeśli to samo dożylne 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).

Lek Linezolid Bioton, 2 mg/ml, roztwór do infuzji jest fizycznie niezgodny z następującymi lekami: amfoterycyna B, chlorpromazyny chlorowodorek, diazepam, pentamidyny izetionian, erytromycyny laktobionian, fenytoina sodowa i sulfametoksazol z trimetoprimem. Ponadto jest on niezgodny chemicznie z solą sodową ceftriaksonu.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu: ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia 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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (w worku zewnętrznym i tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek infuzyjny wielowarstwowy z polipropylenu (PP), z portem zabezpieczonym korkiem, umieszczony w laminowanym worku zewnętrznym.

Worki zawierają po 300 ml roztworu i pakowane są w tekturowe pudełka.

Każde pudełko zawiera 1 lub 10 worków infuzyjnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt przeznaczony 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. Nie podłączać worków z częściowo zużyta zawartością.

Roztwór do infuzji Linezolid Bioton 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

BIOTON S.A.
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO