

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anozilad, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 2 mg linezolidu. Worki do infuzji o pojemności 300 ml zawierają 600 mg linezolidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 300 ml produktu leczniczego zawiera również 13,7 g glukozy oraz 114 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór izotoniczny, klarowny, bezbarwny do żółtego.

pH: 4,3–5,3

Osmolalność: 270–310 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Produkt leczniczy Anozilad jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, w przypadku którego rozpoznany lub podejrzewany czynnikiem etiologicznym są wrażliwe bakterie Gram-dodatnie. Podczas określania, czy zastosowanie linezolidu jest odpowiednią metodą leczenia, należy uwzględnić wyniki badań mikrobiologicznych lub informacje na temat występowania oporności na leki przeciwbakteryjne wśród bakterii Gram-dodatnich (odpowiednie organizmy wymieniono w punkcie 5.1).

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywoływanych przez patogeny Gram-ujemne. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia występowania patogenu Gram-ujemnego należy równocześnie rozpocząć swoiste leczenie przeciw organizmom Gram-ujemnym.

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

Produkt leczniczy Anozilad jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich wyłącznie w sytuacji, gdy na podstawie badań mikrobiologicznych ustalono, że czynnikiem etiologicznym są wrażliwe bakterie Gram-dodatnie.

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywoływanych przez patogeny Gram-ujemne. W przypadku chorych na powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich z rozpoznany lub możliwym współistnieniem zakażenia organizmami Gram-ujemnymi linezolid powinien być stosowany jedynie w sytuacji, gdy inne opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkt 4.4). W takiej sytuacji należy równocześnie rozpocząć leczenie przeciw organizmom Gram-ujemnym.

Leczenie linezolidem powinno być rozpoczynane jedynie w warunkach szpitalnych po przeprowadzeniu konsultacji z odpowiednim specjalistą, np. mikrobiologiem lub specjalistą ds. chorób zakaźnych.

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W ramach leczenia początkowego produkt leczniczy Anozilad można zastosować w postaci roztworu do infuzji, tabletek powlekanych bądź doustnej zawiesiny linezolidu. W przypadku pacjentów, u których leczenie rozpoczęto od pozajelitowego podawania produktu leczniczego, jeśli istnieją wskazania kliniczne, można rozpocząć podawanie leku w postaci doustnej. W takiej sytuacji nie jest konieczne dostosowanie dawki, gdyż dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u osób dorosłych: czas trwania leczenia jest uzależniony od rodzaju patogenu, miejsca występowania i stopnia ciężkości zakażenia, a także odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia odzwierciedlają te stosowane w badaniach klinicznych. W przypadku niektórych rodzajów zakażeń może być odpowiedni krótszy czas leczenia, jednak nie zostało to ocenione w ramach badań klinicznych.

Maksymalny czas leczenia to 28 dni. Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania linezolidu w przypadku jego podawania przez okres dłuższy niż 28 dni (patrz punkt 4.4).

W przypadku zakażeń ze współistniejącą bakterią nie jest konieczne zwiększenie zalecanej dawki ani wydłużenie czasu leczenia.

Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku stosowania roztworu do infuzji i tabletek / granulek do sporządzania zawiesiny doustnej są takie same. Przedstawiono je w poniższej tabeli:

Zakażenia	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: brak jest wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (< 18. roku życia) pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 5.1 oraz 5.2). Z tego powodu, do momentu pojawienia się dalszych danych, stosowanie linezolidu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min): nie jest konieczne dostosowanie dawki. Ze względu na nieznaną wartość kliniczną wyższego (maksymalnie 10-krotnie) narażenia na dwa główne metabolity linezolidu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek u takich pacjentów linezolid należy stosować ze szczególną ostrożnością i wyłącznie w sytuacji, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem.

Ponieważ podczas trwającej 3 godziny hemodializy eliminowane jest około 30% dawki linezolidu, pacjentom poddawanym takiemu leczeniu linezolid należy podawać po dializie. Główne metabolity linezolidu są do pewnego stopnia eliminowane w drodze hemodializy, lecz ich stężenie po zakończeniu dializy jest nadal znacznie wyższe niż u osób z prawidłową czynnością nerek lub zaburzeniem czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Z tego powodu linezolid należy stosować ze szczególną ostrożnością u dializowanych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i wyłącznie w sytuacji, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem.

Do dnia dzisiejszego nie ma doświadczeń dotyczących podawania linezolidu pacjentom poddawanym ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych lub alternatywnym metodom leczenia stosowanym w przypadku niewydolności nerek (innym niż hemodializa).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednak ze względu na ograniczone dane kliniczne zaleca się, aby linezolid był stosowany u takich pacjentów wyłącznie w sytuacji, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Sposób podawania

Zalecaną dawkę linezolidu należy podawać dożylnie dwa razy na dobę.

Droga podawania: podanie dożylnie.

Roztwór do infuzji należy podawać przez 30–120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze hamujące aktywność monoaminooksydazy A lub B (np. fenelzyna, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) ani w okresie dwóch tygodni od zakończenia ich stosowania.

Linezolidu nie należy podawać pacjentom z wymienionymi poniżej chorobami podstawowymi lub przyjmującym równocześnie wymienione rodzaje leków, chyba że zostanie zapewniona możliwość ścisłej obserwacji pacjenta i monitorowania ciśnienia tętniczego krwi:

- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, tyreotoksykozą, dwubiegunowymi zaburzeniami depresyjnymi, zaburzeniami schizoafektywnymi, ostrymi stanami dezorientacji
- pacjenci przyjmujący jakiegokolwiek z następujących leków: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT₁ (tryptany), leki o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym adrenergiczne leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), leki wazopresyjne (np. epinefryna, norepinefryna), leki dopaminergiczne (np. dopamina, dobutamina), petydyna i buspiron.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego, dlatego należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia linezolidem i w jego trakcie (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów przyjmujących linezolid obserwowano przypadki zahamowania czynności szpiku (w tym niedokrwistości, leukopenii, pancytopenii oraz małopłytkowości). W przypadkach, w których znany był wynik leczenia, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione parametry hematologiczne powracały do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. Ryzyko wystąpienia takich zaburzeń wydaje się mieć związek z czasem leczenia. Pacjenci w podeszłym wieku leczeni linezolidem mogą być bardziej zagrożeni wystąpieniem zaburzeń składu krwi (dyskrazji) niż młodszy pacjenci. Małopłytkowość może występować częściej u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek niezależnie od tego, czy są poddawani dializoterapii czy nie. Z tego powodu zaleca się uważne monitorowanie składu krwi u pacjentów z występującą wcześniej niedokrwistością, granulocytopenią lub małopłytkowością, przyjmujących równocześnie leki, które mogą obniżać stężenie hemoglobiny, liczbę elementów morfotycznych krwi lub niekorzystnie wpływać na liczbę bądź czynność płytek krwi, z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz leczonych dłużej niż przez 10–14 dni. Linezolid należy podawać takim pacjentom jedynie w sytuacji, gdy możliwe jest uważne monitorowanie stężenia hemoglobiny, liczby białych i czerwonych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Jeśli podczas leczenia linezolidem wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, leczenie należy zakończyć, chyba że podawanie leku jest absolutnie konieczne. Należy wówczas szczególnie uważnie kontrolować parametry morfologii krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Dodatkowo u pacjentów przyjmujących linezolid zaleca się także cotygodniowe wykonywanie pełnego badania morfologii krwi, obejmującego oznaczenie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz leukocytów wraz ze wzorem odsetkowym, niezależnie od wyjściowej liczby elementów morfotycznych krwi.

W badaniach dotyczących leczenia ostatniej szansy obserwowano wyższą częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów przyjmujących linezolid przez okres dłuższy niż zalecany maksymalny czas leczenia wynoszący 28 dni. W przypadku tych pacjentów częściej konieczne było przetoczenie krwi. Przypadki niedokrwistości wymagającej przetoczenia krwi obserwowano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Występowały one częściej u pacjentów leczonych linezolidem przez czas dłuższy niż 28 dni.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki niedokrwistości syderoblastycznej. W przypadkach, gdy czas wystąpienia objawów był znany, większość pacjentów było leczonych linezolidem przez czas dłuższy niż 28 dni. Po zakończeniu stosowania linezolidu u większości pacjentów niedokrwistość (leczona lub nieleczona) ustępowała całkowicie lub częściowo.

Różnice w umieralności w badaniach klinicznych u pacjentów z odcewnikowymi zakażeniami krwi wywołanymi przez bakterie Gram-dodatnie

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w grupie ciężko chorych pacjentów z zakażeniami krwi związanymi z cewnikami wewnątrznaczyniowymi obserwowano większą umieralność pacjentów leczonych linezolidem niż pacjentów przyjmujących wankomycynę/dikloksacylinę/oksacylinę [78/363 (21,5%) w por. z 58/363 (16,0%)]. Głównym czynnikiem wpływającym na współczynnik umieralności było występowanie zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi na początku leczenia. Współczynniki umieralności były podobne u pacjentów z zakażeniami wywoływanymi 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 jakikolwiek inny patogen lub brak patogenu (iloraz szans: 2,48; 95% przedział ufności: 1,38–4,46). Największe różnice występowały w trakcie leczenia oraz w ciągu 7 dni po przerwaniu podawania badanego leku. W grupie leczonej linezolidem większa liczba pacjentów uległa zakażeniu patogenami Gram-ujemnymi w czasie badania i zmarła z powodu zakażenia wywołanego przez patogeny Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych. Z tego powodu w przypadku chorych na powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich z rozpoznaniem lub możliwym współistnieniem zakażeniem, organizmami Gram-ujemnymi linezolid powinien być stosowany jedynie w sytuacji, gdy inne opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkt 4.1). W takiej sytuacji należy równocześnie rozpocząć leczenie przeciw organizmom Gram-ujemnym.

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią

Podczas stosowania praktycznie wszystkich antybiotyków, w tym także linezolidu, obserwowano przypadki biegunki i zapalenia jelita grubego związanych z antybiotykoterapią, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i biegunki związanej z zakażeniem bakteriami *Clostridium difficile*. Zaburzenia te mogą mieć różne nasilenie — od łagodnej biegunki do zapalenia jelita grubego kończącego się zgonem. Z tego powodu istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi ciężka biegunka w trakcie leczenia linezolidem lub po jego zakończeniu. W przypadku podejrzenia bądź rozpoznania biegunki lub zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykoterapią należy przerwać trwające leczenie z użyciem leków przeciwbakteryjnych, w tym linezolidu, i natychmiast podjąć odpowiednie działania terapeutyczne. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa

W związku ze stosowaniem linezolidu zgłaszano przypadki występowania kwasicy mleczanowej. Pacjenci, u których podczas leczenia linezolidem wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból w jamie brzusznej, niskie stężenie wodorowęglanów lub hiperwentylacja, wymagają natychmiastowej interwencji lekarza. W przypadku wystąpienia kwasicy mleczanowej należy rozważyć korzyści wynikające z kontynuacji leczenia linezolidem w odniesieniu do potencjalnych zagrożeń.

Zaburzenia czynności mitochondriów

Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W związku z tym mogą wystąpić zdarzenia niepożądane, takie jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego lub obwodowa). Takie zdarzenia występują częściej w przypadku stosowania leku przez okres dłuższy niż 28 dni.

Zespół serotoninowy

Odnotowano spontaniczne doniesienia dotyczące wystąpienia zespołu serotoninowego w związku z równoczesnym podawaniem linezolidu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI). Z tego powodu równoczesne podawanie linezolidu i leków serotoninergicznych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. W takiej sytuacji pacjenci powinni być uważnie obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, bardzo wysoka gorączka, hiperrefleksja i zaburzenia koordynacji. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych lekarz powinien rozważyć przerwanie podawania jednego lub obu leków. Po zaprzestaniu podawania leku serotoninergicznego mogą wystąpić objawy odstawienia.

Neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, a także neuropatii nerwu wzrokowego oraz zapalenia nerwu wzrokowego, które w niektórych przypadkach skutkowały utratą wzroku. Te doniesienia w głównej mierze dotyczyły pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż zalecany maksymalny czas trwania leczenia wynoszący 28 dni.

Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania objawów upośledzenia wzroku, takich jak zmiany ostrości widzenia lub postrzegania barw, niewyraźne widzenie bądź ubytki pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się bezzwłoczne przeprowadzenie oceny i w razie potrzeby skierowanie do okulisty. Pacjenci, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż zalecany maksymalny czas trwania leczenia wynoszący 28 dni, powinni być regularnie poddawani badaniom okulistycznym.

W przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej lub neuropatii nerwu wzrokowego należy rozważyć korzyści wynikające z kontynuacji leczenia linezolidem w odniesieniu do potencjalnych zagrożeń.

Zwiększone ryzyko neuropatii może występować podczas podawania linezolidu pacjentom stosującym obecnie lub w ostatnim czasie leki przeciwpłatkowe w leczeniu gruźlicy.

Drgawki

U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano występowanie drgawek. W większości przypadków w wywiadzie stwierdzano drgawki lub czynniki ryzyka ich wystąpienia. Pacjentów należy poinstruować o konieczności poinformowania lekarza, jeśli w przeszłości występowały u nich drgawki.

Inhibitory monoaminoooksydazy

Linezolid to odwracalny, nieselektywny inhibitor monoaminoooksydazy (MAOI). Jednak w dawkach stosowanych w leczeniu przeciwbakteryjnym nie wywiera wpływu przeciwdepresyjnego. Istnieją bardzo ograniczone dane z badań dotyczących interakcji między lekami oraz bezpieczeństwa stosowania linezolidu u pacjentów z chorobami podstawowymi i (lub) przyjmujących równocześnie leki, które mogą stwarzać zagrożenie hamowania aktywności MAO. Z tego powodu nie zaleca się stosowania linezolidu w takich okolicznościach, o ile nie jest możliwe zapewnienie uważnej obserwacji i monitorowania stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

Podawanie z pokarmami bogatymi w tyraminę

Pacjentów należy poinformować o konieczności powstrzymania się od spożywania dużych ilości pokarmów bogatych w tyraminę podczas leczenia (patrz punkt 4.5).

Nadkażenia

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu linezolidu na fizjologiczną florę bakteryjną.

Stosowanie antybiotyków może niekiedy prowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych organizmów. Przykładowo u około 3% pacjentów otrzymujących zalecane dawki linezolidu w trakcie badań klinicznych wystąpiła kandydoza związana z lekiem. Jeżeli w trakcie stosowania linezolidu dojdzie do nadkażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Linezolid należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i wyłącznie w sytuacji, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Zaleca się, aby linezolid był podawany pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wyłącznie w przypadku, gdy obserwowane korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Zaburzenia płodności

Podawanie linezolidu prowadziło do odwracalnego zmniejszenia płodności oraz wystąpienia nieprawidłowości morfologicznych w nasieniu u dorosłych samców szura przy poziomie narażenia zbliżonym do oczekiwanego u ludzi. Możliwy wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania linezolidu w przypadku jego podawania przez okres dłuższy niż 28 dni.

Nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą kontrolną z udziałem pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami, zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą. Z tego powodu doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

Substancje pomocnicze

Jeden mililitr roztworu zawiera 45,7 mg glukozy (tj. 13,7 g w 300 ml). Zawartość glukozy należy wziąć pod uwagę w przypadku chorych na cukrzycę lub inne schorzenia związane z nietolerancją glukozy. Jeden mililitr roztworu zawiera również 0,38 mg sodu (114 mg w 300 ml). Zawartość sodu należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, u których konieczne jest kontrolowanie ilości sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid to odwracalny, nieselektywny inhibitor monoaminooksydazy (MAOI). Istnieją bardzo ograniczone dane z badań dotyczących interakcji między lekami oraz bezpieczeństwa stosowania linezolidu u pacjentów z chorobami podstawowymi, które mogą stwarzać zagrożenie hamowania aktywności MAO. Z tego powodu nie zaleca się stosowania linezolidu w takich okolicznościach, o ile nie jest możliwe zapewnienie uważnej obserwacji i monitorowania stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Potencjalne interakcje skutkujące zwiększeniem ciśnienia krwi

U zdrowych ochotników z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi linezolid nasilał zwiększenie ciśnienia powodowane działaniem pseudoefedryny lub fenylopropanolaminy chlorowodoru. Równoczesne podawanie linezolidu z pseudoefedryną lub fenylopropanolaminą skutkowało zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi o średnio 30–40 mmHg w porównaniu do zwiększenia o 11–15 mmHg, gdy podawano sam linezolid, o 14–18 mmHg, gdy podawano tylko pseudoefedrynę lub fenylopropanolaminę, oraz o 8–11 mmHg w przypadku podawania placebo. Nie przeprowadzono podobnych badań u uczestników z nadciśnieniem tętniczym. Zaleca się uważne, stopniowe dostosowywanie dawki leków o działaniu wazopresyjnym, w tym leków dopaminergicznych, w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi podczas ich równoczesnego podawania z linezolidem.

Potencjalne interakcje serotoninerгіczne

U zdrowych ochotników badano potencjalne interakcje z dekstrometorfaniem. Uczestnikom podawano dekstrometorfan (dwie dawki 20 mg w odstępie 4 godzin) wraz z linezolidem lub bez niego. U zdrowych uczestników otrzymujących linezolid i dekstrometorfan nie zaobserwowano objawów zespołu serotoninowego (tj. dezorientacji, majaczenia, niepokoju, drżenia, zaczerwienienia twarzy, obfitego pocenia się, bardzo wysokiej gorączki).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: odnotowano jeden przypadek wystąpienia objawów przypominających zespół serotoninowy podczas przyjmowania linezolidu i dekstrometorfanu, które ustąpiły po przerwaniu podawania obu leków.

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego podczas stosowania w warunkach klinicznych linezolidu z lekami serotoninerгіcznymi, w tym lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI). Z tego powodu, chociaż równoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), w punkcie 4.4 opisano sposób postępowania w przypadku pacjentów, u których leczenie linezolidem i lekami serotoninerгіcznymi jest konieczne.

Podawanie z pokarmami bogatymi w tyraminę

Nie stwierdzono istotnej odpowiedzi w postaci zwiększenia ciśnienia krwi u uczestników, którym podawano linezolid i maksymalnie 100 mg tyraminy. Sugeruje to, że konieczne jest jedynie unikanie spożywania nadmiernej ilości pokarmów i napojów bogatych w tyraminę (np. dojrzałego sera, wyciągów z drożdży, niedestylowanych napojów alkoholowych i produktów uzyskiwanych z fermentacji nasion soi, takich jak sos sojowy).

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Linezolid nie jest w wykrywalnym stopniu metabolizowany przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP450) i nie hamuje aktywności żadnego z ludzkich izoenzymów CYP o znaczeniu klinicznym (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Podobnie linezolid nie indukuje aktywności izoenzymów P450 u szczurów. Z tego powodu w przypadku linezolidu nie oczekuje się żadnych interakcji między lekami związanymi z układem enzymatycznym CYP450.

Ryfampicyna

Wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę linezolidu oceniono u szesnastu dorosłych, zdrowych ochotników płci męskiej, którym podawano linezolid w dawce 600 mg dwa razy na dobę przez 2,5 dnia w monoterapii lub równocześnie z ryfampicyną podawaną przez 8 dni w dawce 600 mg raz na dobę. Ryfampicyna prowadziła do obniżenia wartości C_{max} oraz AUC linezolidu średnio o odpowiednio 21% [90% CI: 15–27] i 32% [90% CI: 27–37]. Mechanizm tej interakcji oraz jej znaczenie kliniczne nie są znane.

Warfaryna

W przypadku dodania warfaryny do leczenia linezolidem po osiągnięciu stanu stacjonarnego doszło do obniżenia o 10% średniej maksymalnej wartości INR oraz zmniejszenia o 5% wartości AUC dla INR. Nie ma wystarczających danych pochodzących od pacjentów przyjmujących warfarynę i linezolid pozwalających na ocenę, czy te wyniki mają jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczość reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Istnieje potencjalne zagrożenie dla człowieka.

Linezolidu nie należy stosować w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, tj. wyłącznie w sytuacji, gdy potencjalne korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem.

Karmienie piersią

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego, dlatego należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia linezolidem i w jego trakcie.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia linezolidem zawrotów głowy lub objawów upośledzenia wzroku (opisanych w punktach 4.4 i 4.8), a także przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

8. Działania niepożądane

W poniższej tabeli zamieszczono działania niepożądane leku uwzględniając wszystkie rodzaje związków przyczynowych, których częstość określono na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących ponad 2000 dorosłych pacjentów przyjmujących zalecane dawki linezolidu przez maksymalnie 28 dni.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były biegunka (8,4%), ból głowy (6,5%), nudności (6,3%) oraz wymioty (4,0%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku, które doprowadziły do przerwania leczenia, były ból głowy, biegunka, nudności i wymioty. Około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały uwzględnione w tabeli w kategorii częstości występowania „częstość nieznana”, gdyż na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie ich rzeczywistej częstości.

Podczas leczenia linezolidem zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane, które podzielono na następujące kategorie według częstości występowania: 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)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	zapalenie pochwy	zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego*		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	niedokrwistość*†	leukopenia*, neutropenia, małopłytkowość*, eozynofilia	pancytopenia*		zahamowanie czynności szpiku kostnego*, niedokrwistość syderoblastyczna*
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					anafilaksja
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		hiponatremia			kwasica mleczanowa*
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	bezsennaść				
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku (metaliczny posmak), zawroty głowy	drgawki*, hipestezja, parestezja			zespół serotoninowy**, neuropatia obwodowa*
<i>Zaburzenia oka</i>		niewyraźne	zmiany dotyczące		neuropatia nerwu

		widzenie*	poła widzenia*	wzrokowego*, zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata wzroku*, zmiany ostrości widzenia*, zmiany w postrzeganiu barw*
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		szумы w uszach		
<i>Zaburzenia serca</i>		zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz)		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	nadciśnienie tętnicze	przemijające epizody niedokrwienne, zapalnie żył, zakrzepowe zapalenie żył		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, nudności, wymioty, zlokalizowany lub uogólniony ból w jamie brzuszej, zaparcia, dyspepsja	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, wzdęcia brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia lub zmiany w obrębie języka	powierzchnowe przebarwienia zębów	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, wzrost aktywności AST, ALT lub fosfatazy alkalicznej	wzrost stężenia bilirubiny całkowitej		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	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
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	wzrost stężenia azotu mocznika we krwi (BUN)	niewydolność nerek, poliuria, wzrost stężenia kreatyniny		
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i</i>		choroby sromu i pochwy		

piersi

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	gorączka, zlokalizowany ból	dreszcze, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone pragnienie
<i>Badania diagnostyczne</i>	<u>Badanie</u> <u>biochemiczne</u> wzrost aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku. Obniżenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu lub wapnia. Wzrost lub obniżenie stężenia potasu lub wodoro- węglanów. <u>Badanie</u> <u>hematologiczne</u> wzrost liczby granulocytów obojętno- chłonnych lub kwasochłonnych. Obniżenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych. Wzrost lub obniżenie liczby płytek krwi lub białych krwinek.	<u>Badanie</u> <u>biochemiczne</u> wzrost stężenia sodu lub wapnia. Obniżenie stężenia glukozy po posiłku. Wzrost lub obniżenie stężenia chlorków. <u>Badanie</u> <u>hematologiczne</u> wzrost liczby retikulocytów. Obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5.

† Patrz poniżej.

Następujące działania niepożądane linezolidu zostały uznane za ciężkie w pojedynczych przypadkach: zlokalizowany ból w jamie brzusznej, przemijające epizody niedokrwienne oraz nadciśnienie tętnicze.

† W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, w ramach których linezolid podawano przez maksymalnie 28 dni, u 2% pacjentów wystąpiła niedokrwistość. W programie leczenia ostatniej szansy z udziałem pacjentów z zagrażającymi życiu zakażeniami i chorobami współwystępującymi niedokrwistość podczas przyjmowania linezolidu wystąpiła u 2,5% (33/1326) pacjentów leczonych przez \leq 28 dni i u 12,3% (53/430) pacjentów leczonych przez $>$ 28 dni. Odsetek przypadków wystąpienia w związku ze stosowaniem leku ciężkiej niedokrwistości wymagającej przetoczenia krwi wyniósł 9% (3/33) u pacjentów leczonych przez \leq 28 dni i 15% (8/53) w przypadku pacjentów leczonych przez $>$ 28 dni.

Dzieci i młodzież

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

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, email: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania. Jednak poniższe informacje mogą okazać się przydatne:

Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego wraz z utrzymywaniem przesączania kłębuszkowego. Podczas trwającej 3 godziny hemodializy eliminowane jest około 30% dawki linezolidu, jednak brak jest danych dotyczących usuwania linezolidu w drodze dializy otrzewnowej lub hemoperfuzji. Dwa główne metabolity linezolidu są również w pewnym stopniu usuwane w drodze hemodializy.

Objawami toksycznego działania linezolidu u szczurów po podaniu dawek wynoszących 3000 mg/kg mc./dobę były obniżona aktywność i ataksja, natomiast u psów otrzymujących 2000 mg/kg mc./dobę obserwowano wymioty i drżenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne o działaniu ogólnoustrojowym, inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XX08.

Właściwości ogólne

Linezolid to syntetyczny lek przeciwbakteryjny, należący do nowej grupy leków przeciwdrobnoustrojowych — oksazolidynonów. W warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko tlenowym bakteriom Gram-dodatnim i mikroorganizmom beztlenowym. Linezolid dzięki unikalnemu mechanizmowi działania wybiórczo hamuje syntezę białek bakteryjnych. Lek wiąże się z określonym miejscem na rybosomie bakteryjnym (23S podjednostki 50S) i uniemożliwia powstanie funkcjonalnego kompleksu inicjującego 70S, mającego podstawowe znaczenie w procesie translacji. Efekt poantybiotykowy (ang. postantibiotic effect, PAE) linezolidu w warunkach *in vitro* w odniesieniu do bakterii *Staphylococcus aureus* utrzymywał się przez około 2 godziny. Podczas pomiaru w modelach zwierzęcych efekt poantybiotykowy w warunkach *in vivo* utrzymywał się przez 3,6 oraz 3,9 godziny, odpowiednio w odniesieniu do bakterii *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. W badaniach na zwierzętach głównym parametrem farmakodynamicznym skuteczności był czas, przez który stężenie linezolidu w osoczu przekraczało wartości minimalnego stężenia hamującego (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC) dla organizmu wywołującego zakażenie.

Stężenia graniczne

Wartości graniczne w odniesieniu do minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST, wer. 5.0 z dnia 1 stycznia 2015 r.) w przypadku gronkowców i enterokoków wynoszą ≤ 4 mg/l dla szczepów wrażliwych oraz > 4 mg/l dla szczepów opornych. W przypadku paciorkowców (w tym *S. pneumoniae*) stężenia graniczne to ≤ 2 mg/l dla szczepów wrażliwych oraz > 4 mg/l dla szczepów opornych.

Stężenia graniczne MIC nieswoiste dla określonego gatunku to ≤ 2 mg/l dla szczepów wrażliwych oraz > 4 mg/l dla szczepów opornych. Stężenia graniczne nieswoiste dla określonego gatunku ustalono w głównej mierze na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu stężeń MIC u poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko w odniesieniu do gatunków, w przypadku których nie podano określonej wartości granicznej. Nie stosuje się ich w odniesieniu do gatunków, w przypadku których przeprowadzenie oznaczenia lekowrażliwości jest niezalecane.

Wrażliwość

Częstość występowania nabytej oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie dla poszczególnych gatunków. Dostęp do lokalnych informacji o oporności jest pożądany, zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle duże, że przydatność produktu leczniczego w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń wydaje się wątpliwa.

Kategoria

Drobnoustroje wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Gronkowce koagulazoujemne

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Paciorkowce z grupy C

Paciorkowce z grupy G

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Drobnoustroje odporne

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis *Neisseria* spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.

* Skuteczność kliniczną wykazano w odniesieniu do wrażliwych izolatów w przypadku stosowania w zarejestrowanych wskazaniach klinicznych.

Chociaż linezolid w warunkach *in vitro* wykazuje pewne działanie przeciwko bakteriom *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* oraz *Mycoplasma pneumoniae*, brak jest wystarczających danych pozwalających wykazać skuteczność kliniczną.

Oporność

Oporność krzyżowa

Mechanizm działania linezolidu różni się od innych grup antybiotyków. W badaniach *in vitro* z użyciem szczepów wyizolowanych w warunkach klinicznych (w tym gronkowców metycylinoopornych, enterokoków opornych na wankomycynę oraz paciorkowców opornych na penicylinę i erytromycynę) stwierdzono, że linezolid zwykle wykazuje aktywność przeciwko organizmom opornym na co najmniej jedną grupę leków przeciwdrobnoustrojowych.

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

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, po stosowaniu linezolidu u pacjentów z trudnymi w leczeniu zakażeniami i (lub) przez długi czas obserwuje się zmniejszanie wrażliwości. Oporność na linezolid obserwowano w przypadku enterokoków, *Staphylococcus aureus* oraz gronkowców koagulazoujemnych. Na ogół wiązała się ona z wydłużonym okresem leczenia i obecnością materiałów protetycznych lub niedrenowanych ropni. W przypadku stwierdzenia wystąpienia w szpitalu organizmu antybiotykoopornego konieczne jest zwiększenie nacisku na zasady kontroli zakażeń.

Informacje z badań klinicznych

Badania w grupie dzieci i młodzieży

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby porównano skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 godz.) z wankomycyną (10–15 mg/kg mc. co 6–24 godz.) w leczeniu zakażeń wywołanych przez patogeny Gram-dodatnie o podejrzewanej lub potwierdzonej oporności (w tym szpitalnego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanki łącznej, odcewnikowej bakteriemii, bakteriemii o nieznanym przyczynie i innych zakażeń), u dzieci w wieku do 11 lat. Odsetek klinicznych wyleczeń w populacji możliwej do oceny klinicznej wyniósł 89,3% (134/150) podczas leczenia linezolidem oraz 84,5% (60/71) podczas stosowania wankomycyny (95%CI: od -4,9 do 14,6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Anozilad składa się w głównej mierze z (s)-linezolidu, który jest czynny biologicznie i jest metabolizowany do nieczynnych pochodnych.

Wchłanianie

Linezolid jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu są uzyskiwane w ciągu 2 godzin od podania dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym (w badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym obejmującym dawkowanie doustne i dożylnie) jest całkowita (około 100%). Pokarm nie wpływa w istotnym stopniu na wchłanianie. Wchłanianie linezolidu po podaniu zawiesiny doustnej jest podobne do uzyskiwanego w przypadku tabletek powlekanych.

Ustalono, że wartości C_{max} i C_{min} linezolidu w osoczu (wartość średnia i [SD]) w stanie stacjonarnym po dożylnym podawaniu dwa razy na dobę w dawce 600 mg wyniosły odpowiednio 15,1 [2,5] mg/l oraz 3,68 [2,68] mg/l.

W innym badaniu po doustnym podawaniu 600 mg dwa razy na dobę do uzyskania stanu stacjonarnego wartości C_{max} i C_{min} wyniosły odpowiednio 21,2 [5,8] mg/l oraz 6,15 [2,94] mg/l. Warunki stanu stacjonarnego są uzyskiwane do drugiego dnia podawania leku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się średnio w przedziale 40–50 litrów u zdrowych osób dorosłych, co w przybliżeniu odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 31% i nie jest zależne od stężenia.

Stężenia linezolidu w różnych płynach ustrojowych oznaczano po podaniu wielokrotnym u ograniczonej liczby ochotników. Stosunek stężeń linezolidu w ślinie i pocie do stężenia w osoczu wyniósł odpowiednio 1,2:1,0 i 0,55:1,0. Stosunek stężeń w płynie na powierzchni śródbrzońka i komórek pęcherzyków płucnych do stężenia w osoczu przy wartości C_{\max} w stanie stacjonarnym wyniósł odpowiednio 4,5:1,0 i 0,15:1,0. W małym badaniu wykonanym u pacjentów z zastawkami komorowo-otrzewnowymi i z zasadniczo niezmiennymi zapalnie oponami mózgowymi stosunek stężenia linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu przy wartości C_{\max} po podaniu wielokrotnym wyniósł 0,7:1,0.

Metabolizm

Linezolid jest pierwotnie metabolizowany w drodze oksydacji pierścienia morfolinowego, co prowadzi głównie do powstania dwóch nieczynnych pochodnych będących kwasami karboksylowymi z otwartymi pierścieniami — kwasu aminoetoksyoctowego (PNU-142300) i hydroksyetyloglicyny (PNU-142586). Hydroksyetyloglicyna (PNU-142586) jest podstawowym metabolitem u człowieka, powstającym w wyniku przemian nieenzymatycznych. Kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300) występuje w mniejszych ilościach. Stwierdzono także występowanie innych, nieczynnych metabolitów.

Eliminacja

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub upośledzeniem czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego linezolid w warunkach stanu stacjonarnego jest głównie wydalany z moczem 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 w fazie eliminacji linezolidu wynosi średnio około 5–7 godzin.

Na klirens pozanerkowy przypada około 65% całkowitego klirensu linezolidu. W miarę zwiększania dawki obserwuje się nieznaczną nieliniowość klirensu. Wydaje się, że zjawisko to jest spowodowane zmniejszeniem nerkowego i pozanerkowego klirensu linezolidu przy większych stężeniach leku. Te różnice w klirensie są jednak nieznaczne i nie wpływają na okres półtrwania w fazie eliminacji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny < 30 ml/min) stwierdzono 7- 8-krotny wzrost narażenia na dwa główne metabolity linezolidu w osoczu. Nie obserwowano jednak wzrostu wartości AUC dla leku macierzystego. Chociaż główne metabolity linezolidu są do pewnego stopnia eliminowane w drodze hemodializy, ich stężenia w osoczu po pojedynczym podaniu dawki 600 mg były nadal znacznie wyższe po zakończeniu dializy niż u osób z prawidłową czynnością nerek lub upośledzeniem czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U 24 pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek, spośród których 21 było poddawanych regularnym hemodializom, maksymalne stężenia w osoczu dwóch podstawowych metabolitów po kilku dniach leczenia były 10-krotnie większe niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenia linezolidu w osoczu nie uległy zmianie.

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Ograniczone dane wskazują, że farmakokinetyka linezolidu, metabolitu PNU-142300 oraz metabolitu PNU-142586 nie ulega zmianie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (tj. stopnia A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha). Nie oceniono farmakokinetyki linezolidu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (tj. stopnia C

w klasyfikacji Childa-Pugha). Ponieważ jednak linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, nie oczekuje się, aby upośledzenie czynności wątroby miało istotny wpływ na jego metabolizm (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (< 18. roku życia)

Brak jest wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (< 18. roku życia) i z tego powodu nie zaleca się podawania linezolidu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2). Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i zaleceń dotyczących skutecznego dawkowania. Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że klirens linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek u dzieci (w wieku od 1. tygodnia do 12 lat) jest większy niż u dorosłych, lecz zmniejsza się wraz z wiekiem.

Podawanie produktu leczniczego w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin na dobę dzieciom w wieku od 1. tygodnia do 12 lat skutkowało narażeniem zbliżonym do uzyskiwanego w przypadku podawania 600 mg dwa razy na dobę u osób dorosłych.

Klirens układowy linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) szybko się zwiększa u noworodków w 1. tygodniu życia. Dlatego u noworodków otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin największe narażenie stwierdza się w pierwszym dniu po urodzeniu. Jednak nie oczekuje się nadmiernej kumulacji leku stosowanego w tym schemacie dawkowania w pierwszym tygodniu życia, ponieważ klirens linezolidu szybko zwiększa się w tym okresie.

U młodzieży (w wieku 12–17 lat) farmakokinetyka linezolidu była zbliżona do obserwowanej u osób dorosłych po podaniu dawki 600 mg. Z tego powodu w przypadku podawania młodzieży 600 mg co 12 godzin na dobę obserwowane narażenie będzie zbliżone do występującego u osób dorosłych po podaniu tej samej dawki.

U dzieci i młodzieży z zastawkami komorowo-otrzewnowymi, którym podawano linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 12 lub 8 godzin, obserwowano zmienne stężenia linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i wielu dawek linezolidu. Nie udało się trwale uzyskać ani utrzymać stężeń terapeutycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Z tego powodu nie zaleca się stosowania linezolidu w empirycznym leczeniu zakażeń ośrodkowego układu nerwowego u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka linezolidu nie ulega istotnym zmianom 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 niższy o około 20%. Stężenia w osoczu są wyższe u kobiet, za co częściowo mogą odpowiadać różnice w masie ciała. Ponieważ jednak średni okres półtrwania linezolidu nie różni się znacząco u mężczyzn i u kobiet, można się spodziewać, że stężenia linezolidu w osoczu u kobiet nie będą znacząco rosły powyżej wartości dobrze tolerowanych, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie linezolidu prowadziło do zmniejszenia płodności oraz obniżenia zdolności reprodukcyjnych u samców szczura przy poziomie narażenia zbliżonym do oczekiwanego u ludzi. W przypadku zwierząt dojrzałych płciowo to działanie było odwracalne. Jednak działanie to nie ustępowało, jeśli młode szczury otrzymywały linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. U dorosłych szczurów zaobserwowano nieprawidłowości w obrazie morfologicznym nasienia i jąder oraz przerost i hiperplazję komórek w najądrzach. Linezolid wywierał wpływ na dojrzewanie plemników u szczurów. Podanie testosteronu nie ma wpływu na zmiany w zakresie płodności wywołane linezolidem. Nie obserwowano przerostu nabłonka najądrzy u psów leczonych przez 1 miesiąc, aczkolwiek wystąpiły zmiany masy gruczołu krokowego, jąder i najądrzy.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u myszy i szczurów nie wykazały dowodów na działanie teratogenne przy narażeniu wynoszącym co najmniej 4-krotność narażenia oczekiwanego u ludzi. Jednak te same stężenia linezolidu wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic myszy i powodowały zwiększenie częstości śmierci zarodków z całkowitą utratą miotów włącznie, zmniejszenie masy ciała płodów i nasilenie typowych genetycznych skłonności do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u badanego szczepu myszy. U szczurów odnotowano nieznaczne działania toksyczne u matek przy narażeniu niższym od oczekiwanego narażenia klinicznego. Stwierdzono łagodną toksyczność względem płodu, objawiającą się obniżeniem masy ciała płodu, zmniejszeniem kostnienia mostka oraz niższym przeżyciem potomstwa, a także łagodnym opóźnieniem dojrzewania. W sytuacji parzenia takich osobników obserwowano przypadki przedimplantacyjnej utraty zarodków i zmniejszonej płodności. U królików zmniejszenie masy ciała płodu występowało jedynie w przypadku działania toksycznego u matek (objawy kliniczne, zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożywanego pokarmu) przy niskim poziomie narażenia, wynoszącym 0,06-krotności oczekiwanego narażenia u ludzi określonego na podstawie wartości AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

Linezolid oraz jego metabolity przenikają do mleka samic szczura w stężeniach większych niż obserwowane w osoczu matki.

Podawanie linezolidu prowadziło do wystąpienia odwracalnej mielosupresji u szczurów i psów.

U szczurów, którym podawano linezolid doustnie przez 6 miesięcy, przy dawkach 80 mg/kg mc./dobę obserwowano nieodwracalne, minimalne lub niewielkie zmiany degeneracyjne aksonów nerwów kulszowych. Minimalne zmiany degeneracyjne aksonów nerwów kulszowych zaobserwowano także u 1 samca przy takim samym poziomie dawkowania podczas autopsji wykonanej po 3 miesiącach. Przeprowadzono szczegółową ocenę morfologiczną tkanek utrwalonych perfuzyjnie w celu oceny oznak zmian zwyrodnieniowych w nerwie wzrokowym. U 2 z 3 samców szczura po 6 miesiącach podawania leku zaobserwowano minimalne lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe w nerwie wzrokowym, lecz bezpośredni związek ze stosowaniem leku nie był jednoznaczny ze względu na ostry charakter zmian oraz ich niesymetryczne rozmieszczenie. Zaobserwowane zmiany zwyrodnieniowe nerwu wzrokowego były mikroskopowo porównywalne z samoistnymi jednostronnymi zmianami zwyrodnieniowymi w nerwie wzrokowym opisywanymi u starzejących się szczurów i mogą one odpowiadać zaostrzeniu powszechnie występujących zmian podstawowych.

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka poza wymienionym w innych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego. Badania dotyczące potencjalnego działania rakotwórczego i onkogennego nie były prowadzone ze względu na krótki okres podawania leku oraz brak genotoksyczności w standardowym zestawie badań.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu wodorotlenek 0,1 N (do ustalenia pH)
Kwas solny 0,1 N (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Do roztworu nie należy dodawać żadnych innych substancji. Jeśli linezolid ma być podawany równocześnie z innymi lekami, każdy lek należy podawać oddzielnie, zgodnie ze stosownymi wskazówkami dotyczącymi stosowania. Podobnie w przypadku wykorzystywania tej samej linii dożylnych do kolejnych wlewów kilku leków linię należy przepłukać zgodnym roztworem do infuzji przed podaniem linezolidu i po nim (patrz punkt 6.6).

Linezolid w postaci roztworu do infuzji jest niezgodny fizycznie z następującymi związkami: amfoterycyna B, chlorpromazyny chlorowodorek, diazepam, pentamidyny izetionian, erytromycyny laktobionian, sól sodowa fenytoiny oraz sulfametoksazol z trimetoprimem. Ponadto jest on niezgodny chemicznie z solą sodową ceftriaksonu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 3 lata.

Po otwarciu:

Stabilność chemiczna i fizyczna roztworu przygotowanego do stosowania wynosi 7 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i od 15°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien zostać zużyty niezwłocznie, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas oraz warunki przechowywania używanego produktu leczniczego odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Do momentu użycia przechowywać w oryginalnym opakowaniu (w foliowym worku zewnętrznym i tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

5. Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowe, gotowe do użycia, niezawierające lateksu, przezroczyste, wielowarstwowe worki polipropylenowe do infuzji z dwoma portami, umieszczone w foliowym worku zewnętrznym. Worki zawierają 300 ml roztworu i są pakowane w tekturowe pudełko.

Każde pudełko zawiera 1, 2, 3, 5, 6, 10, 20 lub 25 worków do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jedнокrotnego użycia. Zdjąć zewnętrzną folię bezpośrednio przed użyciem, sprawdzić, czy nie ma drobnych nieszczelności, mocno ściskając worek. W przypadku stwierdzenia wycieku nie należy używać worka, gdyż jego zawartość może nie być jałowa. Przed zastosowaniem należy ocenić wygląd roztworu. Można go podawać wyłącznie wówczas, gdy jest klarowny i nie zawiera cząstek stałych. Nie stosować worków w połączeniu szeregowym. Niewykorzystane pozostałości roztworu należy wyrzucić. Nie podłączać worków z częściowo użytą zawartością.

Produkt leczniczy Anozilad może przybierać żółtą barwę, której intensywność rośnie w miarę upływu czasu. Nie wywiera to niekorzystnego wpływu na jego skuteczność.

Produkt leczniczy Anozilad roztwór do infuzji jest zgodny z następującymi roztworami: 5% roztwór dekstrozy do wlewów dożylnych, 0,9% roztwór sodu chlorku do wlewów dożylnych, roztwór Ringera z mleczanem do wstrzykiwań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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