

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Accord, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg linezolidu (*Linezolidum*). Worki do infuzji o pojemności 300 ml zawierają 600 mg linezolidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 300 ml roztworu zawiera 13,7 g glukozy i 114 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór izotoniczny, klarowny, bezbarwny do żółtego, bez widocznych cząstek stałych.

pH roztworu 4,0-5,0.

Osmolalność: 270-330 mOsmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Produkt Linezolid Accord jest wskazany u dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, w których znanym lub podejrzanym czynnikiem chorobotwórczym są bakterie Gram-dodatnie. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii linezolidem, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych oraz dane o liczbie przypadków występowania oporności na inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie (patrz punkt 5.1).

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

W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne należy jednocześnie wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwko tym bakteriom.

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

Produkt Linezolid Accord jest wskazany u dorosłych w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, **wyłącznie** wtedy, kiedy wyniki badań mikrobiologicznych wykazały, że zakażenie zostało wywołane przez wrażliwe bakterie Gram-dodatnie.

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

Linezolid może być stosowany u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem drobnoustrojami Gram-ujemnymi,

wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4). W takim przypadku **koniecznie** należy rozpocząć jednocześnie leczenie przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym.

Leczenie linezolidem należy rozpoczynać wyłącznie w warunkach szpitalnych, po konsultacji z lekarzem specjalistą w dziedzinie mikrobiologii.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie linezolidem można rozpocząć produktem w postaci roztworu do infuzji dożylnych. U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem podawanym pozajelitowo można dokonać zamiany na jedną z doustnych postaci leku, jeśli zamiana taka będzie uzasadniona klinicznie. W przypadku zmiany drogi podawania nie ma konieczności modyfikacji dawkowania, ponieważ dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju drobnoustroju chorobotwórczego, lokalizacji i ciężkości zakażenia oraz od reakcji klinicznej pacjenta na terapię.

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia są zgodne z tymi, które stosowano podczas badań klinicznych. W niektórych rodzajach zakażeń może wystarczać stosowanie leku przez krótszy czas, jednak brak jest 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 dożylnych przedstawiają się następująco:

Rodzaj zakażenia	Dawka	Długość leczenia
Szpitalne zapalenie płuc Pozaszpitalne zapalenie płuc Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	600 mg 2 razy na dobę	10-14 kolejnych dni

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (<18 lat) nie zostało ustalone. Dostępne dane są opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie było możliwe ustalenie zalecanego dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Ciężka niewydolność nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu. W związku z nieustalonym znaczeniem klinicznym zwiększonego narażenia (do 10-krotnego) na oddziaływanie dwóch głównych metabolitów linezolidu

u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, produkt należy stosować szczególnie ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Ponieważ około 30% dawki linezolidu zostaje usunięte z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, u pacjentów dializowanych, produkt należy podawać po dializach. Hemodializa prowadzi też do częściowego usunięcia z organizmu podstawowych metabolitów linezolidu, jednak ich stężenia są dalej znacznie większe po dializach niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością lub z lekką, lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

Dlatego też u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek poddawanych dializie, produkt należy stosować szczególnie ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Do chwili obecnej nie ma danych o stosowaniu linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej lub innemu niż hemodializa leczeniu niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych zaleca się, aby linezolid stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Zalecane dawki linezolidu podaje się dożylnie dwa razy na dobę.

Droga podania: dożylna

Roztwór do infuzji należy podawać przez 30–120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować równocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy typu A lub B (np. fenzylina, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) ani w ciągu dwóch tygodni od zakończenia ich podawania.

Linezolidu nie wolno 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 nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją dwubiegunową, zaburzeniami schizofrenicznymi, ostrymi stanami dezorientacji.
- Pacjenci przyjmujący dowolny z następujących leków: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5 HT₁ (tryptany), leki o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), leki presyjne (np. adrenalina, noradrenalina), leki działające dopaminergicznie (np. dopamina, dobutamina), petydyna lub buspiron.

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki i dlatego należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem i podczas leczenia linezolidem (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię). W przypadkach, w których znane są wyniki leczenia, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wyniki badań krwi powracały do wartości sprzed leczenia. Występowanie takich objawów wydaje się mieć związek z czasem trwania terapii. U pacjentów w podeszłym wieku, leczonych linezolidem, występuje większe ryzyko zaburzeń składu krwi niż u pacjentów w młodszym wieku. Trombocytopenia może częściej występować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od dializy. Dlatego liczbę krwinek należy ściśle kontrolować: u pacjentów z występującą uprzednio niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią, u pacjentów, którzy przyjmują równocześnie leki mogące zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub wpływać na liczbę, lub czynność płytek krwi, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż 10 do 14 dni. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, jeśli możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

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

Ponadto u pacjentów otrzymujących linezolid zaleca się **co tydzień** kontrolować obraz krwi obwodowej (z oznaczeniem stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi i liczby leukocytów z rozmazem), bez względu na początkowy obraz morfologii krwi.

W badaniach obejmujących podawanie leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem go do obrotu, notowano zwiększoną częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów, którzy przyjmowali linezolid przez okres dłuższy niż 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 po stosowaniu tego leku przez ponad 28 dni.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki wystąpienia niedokrwistości syderoblastycznej. Kiedy obserwowano pierwsze objawy, pacjent był leczony linezolidem dłużej niż 28 dni. Po zakończeniu stosowania linezolidu, u większości pacjentów niedokrwistość (leczona lub nieleczona) ustępowała całkowicie lub częściowo.

Zmienna umieralność w badaniu klinicznym u pacjentów z wywołanymi przez bakterie Gram-dodatnie zakażeniami krwi, 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 przyjmujących linezolid niż wśród pacjentów leczonych wankomycyną, dikloksacyliną lub oksacyliną [78/363 (21,5%) do 58/363 (16,0%)]. Głównym czynnikiem wpływającym na umieralność było występowanie zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi na początku leczenia. Współczynniki umieralności były podobne u pacjentów z zakażeniem wywołanym wyłącznie przez bakterie Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96; 95% przedział ufności: 0,58-1,59), ale były istotnie większe ($p=0,0162$) w grupie pacjentów przyjmujących linezolid u pacjentów z dowolnym innym patogenem lub bez patogenu na początku leczenia (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największa różnica występowała w czasie leczenia i w ciągu 7 dni po jego zakończeniu. Podczas badania więcej pacjentów w grupie przyjmującej linezolid nabyło zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi i zmarło na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych. W związku z powyższym w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid może być stosowany 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 przypadkach konieczne należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko bakteriom

Gram-ujemnym.

Biegunka związana z antybiotykami oraz zapalenie okrężnicy

Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, notowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy oraz biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*. Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Dlatego ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których po zastosowaniu linezolidu wystąpiła ostra biegunka. Jeśli podejrzewa się i (lub) potwierdzi, że biegunka lub zapalenie okrężnicy są związane ze stosowaniem antybiotyku, zaleca się przerwanie stosowania leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. W takiej sytuacji niewskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania linezolidu występowały przypadki kwasicy mleczanowej. U pacjentów, u których podczas przyjmowania linezolidu rozwiną się 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, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia czynności mitochondriów

Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych, w wyniku czego mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak kwasica metaboliczna, niedokrwistość oraz neuropatia (nerwu wzrokowego lub 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 podaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym leków przeciwdepresyjnych będących selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Jednoczesne podanie linezolidu z lekami serotoninergicznymi jest niewskazane (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wówczas dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak: zaburzenia czynności poznawczych, bardzo wysoka gorączka, hiperrefleksja oraz brak koordynacji. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wystąpią, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia jednym lub obydwoma lekami. Po zaprzestaniu podawania leków serotoninergicznych mogą wystąpić objawy odstawienia.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem stwierdzano przypadki neuropatii obwodowej i neuropatii nerwu wzrokowego, czasem postępującej do utraty wzroku; doniesienia te dotyczyły przede wszystkim pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni.

Należy doradzać każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia barwnego, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. W takich przypadkach zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeżeli pacjent stosuje produkt Linezolid Accord przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku.

Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, możliwość kontynuacji leczenia produktem Linezolid Accord należy uzależnić od potencjalnego ryzyka.

Zwiększone ryzyko neuropatii może występować podczas podawania linezolidu pacjentom stosującym obecnie lub niedawno leki przeciwgruźlicze.

Drgawki

U pacjentów leczonych linezolidem notowano występowanie drgawek. W większości tych przypadków stwierdzono występowanie napadów drgawek w przeszłości lub czynniki ryzyka. Pacjentom należy zalecić, aby powiedzieli lekarzowi, czy w przeszłości występowały u nich drgawki.

Inhibitory monoaminoooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminoooksydazy (MAOI). Jednak w dawkach stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych nie działa przeciwdepresyjnie. Są jedynie ograniczone dane, pochodzące z badań nad interakcjami leków i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami i (lub) przyjmujących równocześnie leki, które mogą hamować MAO. Nie należy wówczas stosować linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrola pacjenta (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

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

Nadkażenia

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

Stosowanie antybiotyków może niekiedy powodować nadmierne namnożenie drobnoustrojów niewrażliwych. Na przykład w czasie badania klinicznego u około 3% pacjentów przyjmujących zalecane dawki linezolidu, wystąpiła kandydoza zależna od leku. Jeżeli w trakcie stosowania linezolidu dojdzie do nadkażenia drobnoustrojami niewrażliwymi, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby linezolid należy stosować jedynie wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia płodności

Stosowanie linezolidu prowadziło do przemijającego zmniejszenia płodności i indukowało nieprawidłową morfologię plemników u dorosłych samców szczurów narażonych na działanie linezolidu w stopniu podobnym do występującego u ludzi. Nie ma danych na temat oddziaływania linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności podawania linezolidu przez okres dłuższy niż 28 dni.

Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami, zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą. Doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

Substancje pomocnicze

Jeden ml roztworu zawiera 47,5 mg glukozy (t.j. 13,7 g/300 ml). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą oraz nietolerancją glukozy.

Ten produkt leczniczy zawiera 114 mg sodu na jednostkę 300 ml, co odpowiada 5,7% zalecanej przez WHO dziennej maksymalnej dawki sodu (wynoszącej 2 g) dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Są jedynie ograniczone dane pochodzące z badań nad interakcjami leków i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą hamować monoaminooksydazę (MAO). Nie zaleca się wówczas stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie pacjenta (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Interakcje mogące zwiększyć ciśnienie krwi

Wykazano, że u zdrowych ochotników linezolid nasila wzrost ciśnienia tętniczego krwi spowodowanego przez pseudoefedrynę i chlorowodorek fenylopropanolaminy. Jednoczesne stosowanie linezolidu i pseudoefedryny lub fenylopropanolaminy powodowało zwiększenie ciśnienia skurczowego o 30-40 mmHg, w porównaniu do zwiększenia o 11-15 mmHg, gdy zastosowano sam linezolid, o 14-18 mmHg, gdy zastosowano samą pseudoefedrynę lub fenylopropanolaminę i o 8-11 mmHg, gdy zastosowano placebo. Nie wykonano podobnych badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W celu uzyskania oczekiwanej odpowiedzi na leczenie zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki leków działających wazopresyjnie, w tym leków działających na receptory dopaminergiczne podczas ich równoczesnego stosowania z linezolidem.

Potencjalne interakcje serotonergiczne

U zdrowych ochotników badano interakcje między linezolidem i dekstrometorfanem. Dekstrometorfan (2 dawki 20 mg podane z przerwą 4 godzin) podawano jednocześnie z linezolidem lub bez niego. U pacjentów otrzymujących linezolid i dekstrometorfan nie obserwowano objawów zespołu serotoninowego (tj. dezorientacji, majaczenia, niepokoju, drżenia, zaczerwienienia twarzy, zwiększonej potliwości, bardzo wysokiej gorączki).

Po wprowadzeniu do obrotu: zanotowano jeden przypadek wystąpienia objawów podobnych do zespołu serotoninowego po jednoczesnym podaniu linezolidu i dekstrometorfanu. Objawy ustąpiły po odstawieniu obu leków.

Podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego w trakcie jednoczesnego stosowania linezolidu oraz leków serotonergicznych, w tym przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Dlatego, nie zaleca się ich jednoczesnego podawania (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne podawanie linezolidu i produktów serotonergicznych zostało opisane w punkcie 4.4.

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia u pacjentów otrzymujących razem linezolid i dawkę tyraminy mniejszą niż 100 mg. Świadczy to o tym, że należy jedynie unikać spożywania nadmiernych ilości pokarmów i napojów o dużej zawartości tyraminy (np. dojrzałych serów, 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 izoenzymów cytochromu P450 u szczurów. Dlatego można się spodziewać, że podczas stosowania linezolidu nie wystąpią interakcje z innymi lekami, związane z CYP450.

Ryfampicyna

Wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę linezolidu został przebadany u szesnastu 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 zmniejszyła 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 są nieznane.

Warfaryna

Jeśli w czasie leczenia linezolidem, po osiągnięciu stężenia stacjonarnego dołączy się podawanie warfaryny, następuje 10% zmniejszenie średnich maksymalnych wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) oraz 5% zmniejszenie pola pod krzywą AUC dla INR. Nie ma wystarczających danych, aby ustalić znaczenie kliniczne jednoczesnego stosowaniu linezolidu i warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Występuje ryzyko podczas stosowania leku u ludzi. Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyści przewyższają teoretyczne ryzyko.

Karmienie piersią

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują, że linezolid może przenikać do mleka matki i dlatego należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem i podczas leczenia linezolidem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjenta, że podczas leczenia linezolidem mogą wystąpić zawroty głowy oraz objawy związane z zaburzeniami widzenia (jak opisano w punkcie 4.4 i 4.8) i że nie należy wówczas prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zamieszczone w tabeli poniżej przedstawiono z częstością z jaką występowały w badaniach klinicznych, przeprowadzonych u ponad 2 000 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (8,4%), ból głowy (6,5%), nudności (6,3%) i wymioty (4%).

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku, prowadzącymi do przerwania jego stosowania były: ból głowy, biegunka, nudności i wymioty. Około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu umieszczono w tabeli poniżej i opisano jako „częstość nieznana”, do czasu ustalenia rzeczywistej częstości ich występowania.

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

Klasyfikacja	Często ($\geq 1/100$)	Niezbyt często	Rzadko ($\geq 1/10$)	Bardzo	Częstość nieznana
--------------	-------------------------	----------------	------------------------	--------	-------------------

układów i narządów	do <1/10)	(≥1/1 000 do <1/100)	000 do <1/1 000)	rzadko (<1/10 000)	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	Zapalenie pochwy	Związane ze stosowaniem antybiotyków zapalenie okrężnicy w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy*		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość*†	Leukopenia*, neutropenia, trombocytopenia*, eozynofilia	Pancytopenia*		Zahamowanie czynności szpiku*, niedokrwistość syderoblastyczna*
Zaburzenia układu immunologicznego					Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Niedobór sodu we krwi			Kwasica mleczanowa*
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna				
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), 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 kolorów*
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, umiejscowiony lub ogólny ból brzucha, zaparcie, niestrawność	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie brzucha, suchość w ustach, zapalenie języka, luźne stolce,	Powierzchniowa zmiana zabarwienia zębów		

		zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia i zmiany w obrębie języka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT oraz fosfatazy alkalicznej	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka	Pokrzywka, zapalenie skóry, obfite pocenie się			Pęcherzowe choroby skóry, takie jak zespół Stevensa–Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego	Niewydolność nerek, wielomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Dolegliwości dotyczące pochwy i sromu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, ból umiejscowiony	Dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone pragnienie			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu lub wapnia, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia potasu lub wodorowęglanów <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby	Zwiększenie stężenia sodu lub wapnia, zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby			

	neutrofili lub eozynofili, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych, zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek albo liczby krwinek białych	retikulocytów, zmniejszenie liczby neutrofili			
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------	--	--	--

* Patrz punkt 4.4

** Patrz punkt 4.3 i 4.5

† Patrz poniżej

Następujące niepożądane reakcje na linezolid uznano za ciężkie w pojedynczych przypadkach: umiejscowiony ból brzucha, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie tętnicze.

† W kontrolowanych badaniach klinicznych, podczas których linezolid podawano przez okres do 28 dni, niedokrwistość stwierdzono u 2,0% pacjentów. W badaniach obejmujących podawanie leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem go do obrotu u pacjentów z zagrażającymi życiu zakażeniami oraz z chorobami współistniejącymi, niedokrwistość rozwinęła się u 2,5% (33/1326) pacjentów leczonych linezolidem przez okres ≤ 28 dni i u 12,3% (53/430) pacjentów leczonych przez okres > 28 dni. Ciężka, związana ze stosowaniem leku, niedokrwistość powodująca konieczność przetoczenia krwi, wystąpiła u 9% (3/33) pacjentów leczonych przez okres ≤ 28 dni i u 15% (8/53) pacjentów leczonych przez okres > 28 dni.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z badań klinicznych u dzieci, uzyskane w grupie ponad 500 pacjentów (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 ma specyficznego antidotum.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania linezolidu. Mimo to, poniżej podane 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; nie ma natomiast danych na temat usuwania linezolidu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemoperfuzji. Dwa główne metabolity linezolidu są również w pewnym stopniu usuwane przez hemodializę.

Objawami toksyczności linezolidu, obserwowanymi u szczurów po podawaniu dawek 3 000 mg/kg mc. na dobę, było zmniejszenie aktywności i ataksja, a u psów po dawkach 2 000 mg/kg mc. na dobę występowały wymioty i drżenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne
Kod ATC: J01X X08

Ogólne właściwości

Linezolid jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do nowej klasy antybiotyków – oksazolidinonów. W warunkach *in vitro* działa on na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i drobnoustroje beztlenowe. Linezolid dzięki wyjątkowemu mechanizmowi działania wybiórczo hamuje syntezę białka bakterii. Lek wiąże się z określonymi miejscami na rybosomie bakteryjnym (23S podjednostki 50S) i uniemożliwia powstanie czynnego kompleksu inicjującego 70S, mającego podstawowe znaczenie w procesie translacji.

Efekt poantybiotykowy (PAE) linezolidu na *Staphylococcus aureus* oceniany *in vitro* utrzymuje się około 2 godzin. Na modelach zwierzęcych PAE linezolidu *in vitro* utrzymywał się 3,6 i 3,9 godzin odpowiednio dla *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. W badaniach prowadzonych na zwierzętach podstawowym parametrem farmakodynamicznym, mającym znaczenie dla skuteczności leku, był czas, w którym stężenia linezolidu w osoczu przekraczały wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC) drobnoustrojów wywołujących 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) 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 PK/PD (wyników badań modeli farmakokinetyczno-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, ale nie do tych, 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 szczepów. Dostęp do lokalnych informacji o oporności jest pożądanym, zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne rozpowszechnienie oporności jest na tyle duże, że przydatność produktu w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń wydaje się wątpliwa.

Drobnoustroje wrażliwe

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Gronkowce koagulazo-ujemne

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Paciorkowce grupy C

Paciorkowce grupy G

Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Drobnoustroje odporne

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.

*Skuteczność kliniczną wykazano w stosunku do szczepów wrażliwych, które izolowano w przypadkach zakażeń zgodnych z zatwierdzonymi wskazaniami klinicznymi.

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

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

Podobnie jak to udokumentowano w przypadku innych antybiotyków, po stosowaniu linezolidu u pacjentów z trudnymi do wyleczenia zakażeniami i (lub) przez dłuższy czas, obserwowano zmniejszanie się wrażliwości. Stwierdzano oporność na linezolid enterokoków, gronkowca złocistego i gronkowców koagulazo-ujemnych. Na ogół wiązała się ona z wydłużonym okresem leczenia i obecnością materiałów protetycznych lub niedrenowanych ropni. W przypadku występowania

w szpitalu mikroorganizmów opornych na antybiotyki konieczne jest podkreślanie zasad ograniczania zakażeń.

Informacje z badań klinicznych

Badania u dzieci

W otwartym badaniu klinicznym, skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 h) została porównana ze skutecznością wankomycyny (10 do 15 mg/kg mc. co 6 h) w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie szczepy o potwierdzonej lub przypuszczalnej oporności (w tym szpitalne zapalenie płuc, powikłane zakażenia skóry, bakteriemia związana ze stosowaniem cewników, bakteriemia nieznanego pochodzenia oraz inne zakażenia) u dzieci w wieku od urodzenia do 11 lat. Odsetek wyzdrowień (95% CI: -4.9, 14.6) w badanej populacji wynosił odpowiednio 89,3% (134/150) podczas leczenia linezolidem oraz 84,5% (60/71) podczas leczenia wankomycyną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Linezolid szybko i dobrze wchłania się po podaniu doustnym. Jego maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu 2 godzin od podania. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym (dawkowanie doustne i dożylnie w badaniu typu „cross over”) jest całkowita (około 100%). Pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie leku. Wchłanianie linezolidu po podaniu zawiesiny doustnej jest podobne do uzyskiwanego po podaniu tabletek powlekanych.

Średnie wartości C_{max} oraz C_{min} w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym 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 nawiasach kwadratowych podano odchylenia standardowe).

W innym badaniu wartości C_{max} oraz C_{min} po podaniu doustnym linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę wynoszą odpowiednio 21,2 [5,8] mg/l i 6,15 [2,94] mg/l (w nawiasach kwadratowych podano odchylenia standardowe). Stan stacjonarny ustala się do drugiego dnia podawania leku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi u zdrowych dorosłych 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.

Stężenia linezolidu w różnych płynach ustrojowych oznaczano po podaniu wielokrotnym u ograniczonej liczby ochotników. Stosunek stężeń linezolidu w ślinie i w pocie do stężenia 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 wykonanym u 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 porównaniu wartości C_{max} po podaniu wielokrotnym, wynosił 0,7:1,0.

Metabolizm

Linezolid jest metabolizowany początkowo poprzez oksydację morfolinowego pierścienia cząsteczki linezolidu, co prowadzi głównie do powstania dwóch nieczynnych pochodnych, będących kwasami karboksylowymi z otwartymi pierścieniami: kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300) i hydroksyetyloglicyna (PNU-142586). Hydroksyetyloglicyna (PNU-142586) jest podstawowym metabolitem u człowieka, powstającym w wyniku przemian nieenzymatycznych. W mniejszych ilościach powstaje kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300). Stwierdzono także występowanie

innych, nieczynnych metabolitów.

Eliminacja

W stanie stacjonarnym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek linezolid wydalany z moczem głównie 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 wynosi 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

Zaburzenia czynności nerek.

Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensem kreatyniny <30 ml/min) obserwowano 7–8-krotne zwiększenie narażenia na wpływ dwóch głównych metabolitów linezolidu w surowicy. Nie obserwowano jednak zwiększenia wartości pola pod krzywą AUC produktu niezmienionego. Mimo że w wyniku hemodializy następuje usunięcie głównych metabolitów linezolidu, ich stężenia po podaniu pojedynczej dawki 600 mg były nadal stosunkowo większe po dializie niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z niewydolnością nerek lekką lub umiarkowaną.

U 24 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, wśród których 21 było regularnie dializowanych, maksymalne stężenia w surowicy dwóch podstawowych metabolitów po kilku dniach leczenia były 10-krotnie większe niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenia linezolidu nie ulegały zmianie.

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

Zaburzenia czynności wątroby.

Z ograniczonych danych wynika, że farmakokinetyka linezolidu, PNU-142300 i PNU-142586 nie zmienia się u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (tj. stopień A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha). Farmakokinetyka linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha) nie była oceniana. Jednak ze względu na fakt, iż linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpłyną znacząco na metabolizm tego produktu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (<18 lat).

Nie ma wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Nie zaleca się więc podawania produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2). Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia zaleceń dotyczących bezpiecznego i skutecznego dawkowania. Badania farmakokinetyczne 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, następnie zmniejsza się wraz z wiekiem.

Podawanie produktu dzieciom w wieku od 1 tygodnia do 12 lat, w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, powodowało narażenie na lek zbliżone do występującego u dorosłych po dawce 600 mg dwa razy na dobę.

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

U młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) farmakokinetyka linezolidu po podaniu dawki 600 mg była podobna, jak u dorosłych. Dlatego narażenie na produkt u osób w tym wieku po otrzymaniu dawki 600 mg co 12 godzin będzie podobne do obserwowanego u dorosłych otrzymujących produkt w tej samej dawce.

U dzieci po zabiegu zmniejszenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego poprzez połączenie komory bocznej mózgu z jamą otrzewnej, otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin, w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwowano zmienne stężenie linezolidu, 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 u dzieci z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci 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, po uwzględnieniu masy ciała, jest mniejszy o około 20%. Stężenia leku w osoczu są tym samym nieco większe u kobiet, co może częściowo wynikać z różnic w masie ciała. Niemniej jednak, z uwagi na to, iż 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 się zwiększały powyżej stężeń dobrze tolerowanych i dlatego nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu u kobiet.

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 występuje u ludzi. U dojrzałych zwierząt działanie to było przemijające. Jednak działanie to nie ustępowało, jeśli młode szczury otrzymywały linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. Zaobserwowano nieprawidłowości w obrazie spermy i jąder dorosłych szczurów oraz przerost nabłonka i zwiększenie liczby komórek w najądrzu. Linezolid wpływa na spermatogenezę 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 toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy i szczurów nie wykazały dowodów działania teratogenne, jeśli stężenie w osoczu było do 4-krotnie większe od tego, które może wystąpić 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 normalnych genetycznych skłonności do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u badanego szczepu myszy. U szczurów zanotowano lekkie działanie toksyczne przy stężeniach linezolidu mniejszych niż spodziewane u ludzi. Obserwowano lekkie toksyczne działania na płód, objawiające się zmniejszeniem przyrostu masy ciała, zmniejszeniem stopnia kostnienia mostka, zmniejszeniem przeżywalności potomstwa i lekkim opóźnieniem dojrzewania. Po skojarzeniu takich osobników, u ich potomstwa obserwowano przypadki przedimplantacyjnej utraty zarodków i zmniejszonej płodności; zaburzenia te były przemijające, a ich częstość zwiększała się wraz z dawką. U królików zmniejszenie płodowej masy ciała 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 narażenia u ludzi przewidywanego na podstawie AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

Linezolid i jego metabolity przenikają do mleka u szczurów w stężeniach większych od występujących w osoczu matki.

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. Przeprowadzono szczegółową ocenę morfologiczną tkanek utrwalonych perfuzyjnie w celu oceny oznak zmian zwyrodnieniowych w nerwie wzrokowym. U 2 z 3 samców szczurów po 6 miesiącach podawania leku zaobserwowano minimalne lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe w nerwie wzrokowym, lecz bezpośredni związek przyczynowy 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 nasileniu się powszechnie występujących zmian podstawowych.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka poza wymienionymi w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Badania dotyczące potencjalnego działania rakotwórczego i onkogenego nie były prowadzone ze względu na krótki okres podawania leku oraz brak genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań zgodności tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

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 dożylnnej do kolejnych wlewników 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

30 miesięcy.

Po otwarciu: ze względów mikrobiologicznych 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 celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowy, gotowy do użycia, niezawierający lateksu, przezroczysty worek z wielowarstwowej folii poliolefinowej umieszczony w laminowanym zewnętrznym opakowaniu ochronnym (worku zewnętrznym).

Worki zawierają 300 ml roztworu i są pakowane w tekturowe pudełko.

Każde pudełko zawiera 10 worków do infuzji.

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

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Wyjąć z worka zewnętrznego 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 zużytą zawartością.

Linezolid w roztworze do infuzji jest zgodny z następującymi roztworami: 5% roztwór glukozy do wlewów dożylnych, 0,9% roztwór chlorku sodu do wlewów dożylnych, roztwór Ringera z mleczanem do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna do wstrzykiwań).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24678

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.04.2018

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