

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Kabi, 2 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu do infuzji zawiera 2 mg linezolidu.

Jeden worek infuzyjny lub butelka zawiera 600 mg linezolidu w 300 mL roztworu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 300 mL roztworu do infuzji zawiera również 13,7 g glukozy i 114 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Worki **freeflex**: Izotoniczny, przezroczysty, wolny od cząstek stałych, bezbarwny do żółtego roztwór

Butelki KabiPac: Izotoniczny, przezroczysty, wolny od cząstek stałych, bezbarwny do żółtego lub brązowego roztwór.

pH: 4,6-5,0

Osmolalność: 270-330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Linezolid Kabi jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, gdy znanym lub podejrzanym czynnikiem chorobotwórczym są bakterie Gram-dodatnie. Przed podjęciem decyzji, czy zastosowanie produktu leczniczego Linezolid Kabi jest właściwe, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych lub dane o występowaniu oporności na leki przeciwbakteryjne stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie (informacje o poszczególnych drobnoustrojach - patrz punkt 5.1).

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

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.4)

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

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

Linezolid można stosować 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 jednoczesne leczenie przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym.

Leczenie linezolidem należy rozpoczynać wyłącznie w warunkach szpitalnych i po konsultacji z odpowiednim specjalistą, np. mikrobiologiem lub specjalistą chorób zakaźnych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Linezolid Kabi, 2 mg/mL, roztwór do infuzji można stosować w leczeniu początkowym. U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem leczniczym podawanym pozajelitowo, można dokonać zamiany na jedną z doustnych postaci, jeśli jest to wskazane klinicznie. W takim wypadku modyfikacja dawki nie jest konieczna, ponieważ dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u pacjentów dorosłych

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

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

Maksymalny czas trwania 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.

Zalecane dawki roztworu do infuzji są następujące:

Zakażenie	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Szpitalne zapalenie płuc	600 mg 2 razy na dobę	10-14 kolejnych dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc		
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	600 mg 2 razy na dobę	

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) nie zostały ustalone. Dostępne dane zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak ustalenie zalecanego dawkowania nie jest możliwe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

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

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 mL/min)

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Zalecane dawki linezolidu należy podawać dożylnie dwa razy na dobę.

Droga podania: podanie dożylne.

Roztwór do infuzji należy podawać w infuzji trwającej od 30 do 120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów stosujących jakikolwiek inhibitor monoaminooksydazy typu A lub B (np. fenelzyna, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) ani w ciągu dwóch tygodni od zakończenia podawania któregośkolwiek produktu leczniczego z tej grupy.

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

- pacjenci z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeniami schizoafektywnymi, ostrymi stanami dezorientacji;
- pacjenci stosujący którykolwiek z następujących produktów leczniczych: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5 HT₁ (tryptany), produkty lecznicze o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym produkty lecznicze rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), leki zwiększające napięcie naczyń (np. epinefryna, norepinefryna), leki działające dopaminergicznie (np. dopamina, dobutamina), petydyna lub buspiron.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię). W przypadkach, gdy znany był związek przyczynowy, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wartości wskaźników hematologicznych powracały do wartości sprzed leczenia. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia tych działań ma związek z czasem trwania leczenia. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko zaburzeń składu krwi podczas leczenia linezolidem jest większe niż u pacjentów młodszych.

Trombocytopenia może częściej występować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od tego, czy są oni poddawani dializie. Dlatego liczbę krwinek należy ściśle kontrolować:

- u pacjentów z występującą wcześniej niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią;
- u pacjentów, którzy stosują równocześnie leki mogące zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub wpływać na liczbę lub czynność płytek krwi;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek;
- u pacjentów, którzy stosują linezolid dłużej niż przez 10-14 dni.

Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

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

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

W badaniach obejmujących stosowanie linezolidu ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use), zgłaszano zwiększoną częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów, którzy stosowali linezolid dłużej niż maksymalnie zalecane 28 dni. U tych pacjentów częściej konieczne było przetaczanie krwi. Przypadki niedokrwistości, w których konieczne było przetaczanie krwi, opisywano również po wprowadzeniu linezolidu do obrotu, częściej po stosowaniu tego produktu leczniczego dłużej niż 28 dni.

Po wprowadzeniu linezolidu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niedokrwistości syderoblastycznej. Większość pacjentów, u których zaobserwowano pierwsze objawy, otrzymywało linezolid dłużej niż przez 28 dni. U większości pacjentów po zakończeniu stosowania linezolidu 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 stosujących linezolid ciężko chorych pacjentów z zakażeniami związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych, obserwowano większą umieralność 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 stosujących linezolid pacjentów z dowolnym innym patogenem lub bez patogenu na początku leczenia (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największa rozbieżność występowała w trakcie leczenia i w ciągu 7 dni po jego zakończeniu. Podczas badania u większej liczby pacjentów w grupie stosującej linezolid rozwinęło się zakażenie drobnoustrojami Gram-ujemnymi i większa ich liczba zmarła na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych. Dlatego w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid można stosować u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi, wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.1). W takich przypadkach konieczne należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią

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

Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania linezolidu występowały przypadki kwasicy mleczanowej. U pacjentów, u których podczas stosowania linezolidu rozwiną się przedmiotowe i podmiotowe objawy kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, małe stężenie wodorowęglanów lub hiperwentylacja, konieczna jest natychmiastowa interwencja medyczna. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia mitochondrialne

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

Zespół serotoninowy

W spontanicznych zgłoszeniach odnotowano występowanie zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym leków przeciwdepresyjnych będących selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i opioidów (patrz punkt 4.5). Dlatego jednoczesne podawanie linezolidu z lekami serotoninergicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wtedy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak: zaburzenia czynności poznawczych, bardzo wysoka gorączka, wzmocnienie odruchów oraz brak koordynacji ruchów. W razie ich wystąpienia lekarz powinien rozważyć przerwanie podawania jednego albo obu produktów leczniczych. Po zaprzestaniu podawania leku serotoninergicznego mogą wystąpić objawy z odstawienia.

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

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

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej i neuropatii nerwu wzrokowego, czasem postępującej do utraty wzroku. Doniesienia te dotyczyły przede wszystkim pacjentów leczonych dłużej niż maksymalnie zalecane 28 dni.

Należy zalecać każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia barw, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. W takich przypadkach zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeżeli pacjent stosuje linezolid dłużej niż zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku.

Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, dalsze leczenie linezolidem należy uzależnić od oceny ryzyka.

Zwiększone ryzyko neuropatii podczas podawania linezolidu może wystąpić u pacjentów z gruźlicą, stosujących obecnie lub niedawno leki przeciw mykobakteriom.

Drgawki

U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano występowanie drgawek. W większości tych przypadków stwierdzono występowanie w przeszłości napadów drgawek lub czynników ryzyka sprzyjających występowaniu drgawek. Lekarz powinien zapytać pacjenta, czy w przeszłości występowały u niego drgawki.

Inhibitory monoaminoooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminoooksydazy (IMAO), ale w dawkach stosowanych w leczeniu zakażeń nie działa przeciwdepresyjnie. Dostępne są jedynie ograniczone dane, pochodzące z badań nad interakcjami produktów leczniczych i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami i (lub) stosujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą stwarzać ryzyko związane z hamowaniem MAO. Nie należy wtedy stosować linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

Należy poinformować 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 stosujących zalecane dawki linezolidu, wystąpiła kandydoza związana ze stosowaniem produktu leczniczego. Jeżeli w trakcie stosowania linezolidu dojdzie do nadkażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby linezolid należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko (patrz punkty 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. Wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

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

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

Substancje pomocnicze

Glukoza

1 mL roztworu zawiera 45,7 mg glukozy (tj. 13,7 g w 300 mL roztworu). Należy to uwzględnić u pacjentów z cukrzycą lub z innymi stanami związanymi z nietolerancją glukozy.

Sód

1 mL roztworu zawiera również 0,38 mg sodu (tj. 114 mg w 300 mL roztworu) co odpowiada 0,02% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Linezolid w postaci roztworu do infuzji może być dalej przygotowywany do podania z roztworami zawierającymi sód (patrz punkty 4.2, 6.2 i 6.6) i należy wziąć to pod uwagę w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu, który zostanie podany pacjentowi, ze wszystkich źródeł.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Dane pochodzące z badań nad interakcjami produktów leczniczych i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą hamować monoaminooksydazę (MAO), są ograniczone. Nie zaleca się wtedy stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje mogące zwiększyć ciśnienie tętnicze

U zdrowych ochotników linezolid nasilał wzrost ciśnienia tętniczego krwi spowodowany 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 przeprowadzono podobnych badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki leków wazopresyjnych, w tym leków działających na receptory dopaminergiczne, podczas ich jednoczesnego stosowania z linezolidem.

Interakcje serotoninergetyczne

U zdrowych ochotników badano interakcje między linezolidem a dekstrometorfanem. Dekstrometorfan (2 dawki 20 mg podane z przerwą 4 godzin) podawano jednocześnie z linezolidem lub bez niego. U zdrowych osób otrzymujących linezolid i dekstrometorfan nie obserwowano objawów zespołu serotoninowego (tj. splątanie, majaczenie, niepokój, drżenie, zaczerwienienie twarzy, zwiększona potliwość, wysoka gorączka).

Doświadczenia po wprowadzeniu linezolidu do obrotu: zgłoszono jeden przypadek wystąpienia objawów podobnych do zespołu serotoninowego po jednoczesnym podaniu linezolidu i dekstrometorfanu. Objawy ustąpiły po odstawieniu obu produktów leczniczych.

Podczas stosowania linezolidu w praktyce klinicznej z lekami serotoninergetycznymi, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i opioidy, zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego. Dlatego jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie linezolidu i leków serotoninergetycznych, opisano w punkcie 4.4.

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego u pacjentów otrzymujących linezolid i tyraminę w dawce mniejszej 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).

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom P450

Linezolid nie jest w wykrywalnym stopniu metabolizowany przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP) 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 produktami leczniczymi, związane z CYP450.

Ryfampicyna

Wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę linezolidu został oceniony w badaniu z udziałem ochotników, 16 zdrowych mężczyzn, którym podawano 600 mg linezolidu 2 razy na dobę przez 2,5 dnia lub linezolid wraz z 600 mg ryfampicyny podawanej raz na dobę przez 8 dni. Ryfampicyna zmniejszała wartości C_{max} 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. Brak wystarczających danych, pochodzących od pacjentów otrzymujących jednocześnie linezolid i warfarynę, aby ocenić ewentualne znaczenie kliniczne tych wyników.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania linezolidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Występuje ryzyko podczas stosowania produktu leczniczego u ludzi.

Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.

Karmienie piersią

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że linezolid może przenikać do mleka ludzkiego i dlatego należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia linezolidem i nie karmić w okresie leczenia.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera wykaz działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem linezolidu, występujących z częstością określoną w oparciu o dane z badań klinicznych przeprowadzonych u ponad 6 000 dorosłych pacjentów, którzy stosowali linezolid w zalecanych dawkach dłużej niż 28 dni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (8,9%), nudności (6,9%), wymioty (4,3%) i ból głowy (4,2%).

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

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu linezolidu do obrotu umieszczono w tabeli poniżej i opisano jako „częstość nieznana”, ponieważ ich częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W trakcie leczenia linezolidem obserwowano i zgłaszano poniższe działania niepożądane z następującą częstością ich 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	zapalenie jelita związane ze stosowaniem antybiotyków, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego*, zapalenie pochwy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia*, niedokrwistość* [†]	pancytopenia*, leukopenia*, neutropenia, eozynofilia	niedokrwistość syderoblastyczna*	zahamowanie czynności szpiku*
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia	kwasicą mleczanową*	
Zaburzenia psychiczne	bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), zawroty głowy	drgawki*, neuropatia obwodowa*, niedoczulica, parestezje		zespół serotoninowy**
Zaburzenia oka		neuropatia nerwu wzrokowego*, niewyraźne widzenie*	zmiany w polu widzenia*	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	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka,	powierzchniowa zmiana zabarwienia zębów	

	ogólny ból brzucha, zaparcie, niestrawność	wzdęcia brzucha, suchość w ustach, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia i zmiany w obrębie języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększona aktywność AspAT, ALAT oraz fosfatazy zasadowej	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, pęcherzowe zapalenie skóry, zapalenie skóry, obfite pocenie się	toksyczne martwice oddzielanie się naskórka [#] , zespół Stevensa– Johnsona [#] , zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością	łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego	niewydolność nerek, wielomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		dolegliwości dotyczące pochwy i sromu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, ból umiejscowiony	dreszcze, uczucie zmęczenia, gorączka, ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone pragnienie		
Badania diagnostyczne	<u>Chemia</u> zwiększenie aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku; zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu lub wapnia; zwiększenie lub zmniejszenie	<u>Chemia</u> zwiększenie stężenia sodu lub wapnia, zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków <u>Hematologia</u> zwiększenie liczby retikulocytów,		

	stężenia potasu lub wodorowęglanów	zmniejszenie liczby neutrofili		
	<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			

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.3 i 4.5.

Częstość występowania działań niepożądanych oszacowano z zastosowaniem „reguły trzech” Hanley’a (ang. „The Rule of Three”)

† Patrz poniżej.

Następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem linezolidu uznano za ciężkie w rzadkich przypadkach: umiejscowiony ból brzucha, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie tętnicze.

† W kontrolowanych badaniach klinicznych, podczas których stosowano linezolid do 28 dni, niedokrwistość stwierdzono u 2% pacjentów. W badaniach obejmujących stosowanie linezolidu ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu u pacjentów z zagrażającymi życiu zakażeniami oraz z chorobami współistniejącymi, niedokrwistość rozwinęła się u 2,5% (33/1326) pacjentów leczonych linezolidem przez ≤ 28 dni i u 12,3% (53/430) pacjentów leczonych przez > 28 dni. Ciężka, związana ze stosowaniem produktu leczniczego, 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 z udziałem ponad 500 dzieci i młodzieży (w wieku od urodzenia do 17 lat) nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego antidotum.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania linezolidu. Jednak 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; brak natomiast danych dotyczących usuwania linezolidu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemoperfuzji. Dwa główne metabolity linezolidu są również w pewnym stopniu usuwane podczas hemodializy.

Objawami toksyczności linezolidu u szczurów po podaniu dawek 3 000 mg/kg mc. na dobę były zmniejszenie aktywności i ataksja, podczas gdy u psów po dawkach 2 000 mg/kg mc. na dobę występowały wymioty i drżenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XX08.

Ogólne właściwości

Linezolid jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do nowej klasy antybiotyków – oksazolidynonów. W warunkach *in vitro* działa on na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i drobnoustroje beztlenowe. Linezolid dzięki wyjątkowemu mechanizmowi działania wybiórczo hamuje syntezę białka bakterii. Produkt leczniczy 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 poantybiotyczny (ang. postantibiotic effect, PAE) linezolidu *in vitro* u *Staphylococcus aureus* utrzymuje się około 2 godzin. Na modelach zwierzęcych PAE linezolidu *in vitro* utrzymywał się 3,6 i 3,9 godzin odpowiednio u *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. W badaniach prowadzonych na zwierzętach podstawowym parametrem farmakodynamicznym, określającym skuteczność produktu leczniczego, był czas, w którym stężenie linezolidu w osoczu przekraczało wartość minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) wobec drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

Stężenia graniczne

Stężenia graniczne w odniesieniu do minimalnego stężenia hamującego (MIC), ustanowione przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), są następujące:

Określone przez EUCAST kliniczne stężenia graniczne MIC linezolidu (2022-01-01, wersja 12.0)

	Wrażliwe	Oporne
<i>Bacillus</i> spp. za wyjątkiem <i>B. anthracis</i>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus</i> z grupy A, B, C oraz G*	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 mg/L	>2 mg/L
Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem	≤2 mg/L	>2 mg/L

*Szczepy niewrażliwe rzadko występują lub nie były do tej pory odnotowane. Identyfikację i testy lekowrażliwości tych szczepów należy potwierdzić oraz przesłać szczep do laboratorium referencyjnego.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się w zależności od położenia geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnej informacji o oporności. Jeżeli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że zasadność zastosowania tego leku, w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

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

* Skuteczność kliniczną w stosunku do wyodrębnionych szczepów wrażliwych wykazano w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych.

Linezolid wykazuje działanie *in vitro* na *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, jednak brak wystarczających danych potwierdzających 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.

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

Informacje z badań klinicznych

Badania z udziałem dzieci i młodzieży

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Linezolid Kabi zawiera głównie (s)-linezolid, który jest biologicznie czynny i metabolizowany do nieczynnych pochodnych.

Wchłanianie

Linezolid szybko i dobrze wchłania się po podaniu doustnym. Jego maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu 2 godzin po podaniu. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym (dawkowanie doustne i dożylnie w krzyżowym badaniu) jest całkowita (około 100%). Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie, a 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 produktu leczniczego.

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 z udziałem pacjentów z wodogłowiem, z założonymi 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, wynosił 0,7:1,0.

Metabolizm

Linezolid jest metabolizowany przede wszystkim poprzez utlenianie pierścienia morfolinowego, co prowadzi głównie do powstania dwóch nieaktywnych pochodnych, będących kwasami karboksylowymi z otwartymi pierścieniami: kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300) i hydroksyetyloglicyna (PNU-142586). Hydroksyetyloglicyna (PNU-142586) jest podstawowym metabolitem występującym u ludzi. Uznaje się, że powstaje on w wyniku przemian nieenzymatycznych. W mniejszych ilościach powstaje kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300). Stwierdzono także występowanie innych, nieczynnych metabolitów.

Eliminacja

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek linezolid w stanie stacjonarnym jest wydalany głównie 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 linezolidu 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 przy większych stężeniach linezolidu. Te różnice w klirensie są jednak nieznaczne i nie wpływają na okres półtrwania w fazie eliminacji.

Szczegółne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny <30 mL/min) obserwowano 7-8-krotne zwiększenie narażenia na wpływ dwóch głównych metabolitów linezolidu w surowicy. Nie obserwowano jednak zwiększenia wartości AUC leku macierzystego. Mimo że w wyniku hemodializy następuje usunięcie głównych metabolitów linezolidu, ich stężenia w osoczu 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 poddawanych hemodializie, maksymalne stężenia w surowicy dwóch podstawowych metabolitów po kilku dniach leczenia były około 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 ograniczoną obecnie liczbą danych o bezpieczeństwie stosowania (patrz punkty 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. klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie oceniano farmakokinetyki linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. klasa C w skali Childa-Pugha). Jednak ze względu na to, że linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpłyną znacząco na jego metabolizm (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku <18 lat)

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), dlatego nie zaleca się jego podawania 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, ale z wiekiem się zmniejsza.

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

U noworodków w pierwszym tygodniu życia klirens układowy linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) szybko się zwiększa. Dlatego u noworodków otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, największy stopień narażenia na produkt leczniczy stwierdza się w pierwszym dniu po urodzeniu. Jednak nie jest spodziewana nadmierna kumulacja linezolidu stosowanego w tym schemacie dawkowania w pierwszym tygodniu życia, ponieważ klirens układowy 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 pacjentów dorosłych. Dlatego narażenie na linezolid podawany w dawce 600 mg co 12 godzin będzie u tych pacjentów podobne.

U dzieci i młodzieży z zastawką komorowo-otrzewnową, którym podawano linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin, obserwowano zmienne stężenie linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym, zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i wielu dawek. Nie udało się trwale uzyskać ani utrzymać stężenia terapeutycznego w płynie mózgowo-rdzeniowym. W związku z tym stosowanie linezolidu w empirycznym leczeniu dzieci i młodzieży z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Kobiety

U kobiet objętość dystrybucji jest nieco mniejsza niż u mężczyzn, a średni klirens, skorygowany według masy ciała, jest mniejszy o około 20%. Stężenia produktu leczniczego w osoczu są tym samym nieco większe u kobiet, co może częściowo wynikać z różnic w masie ciała. Niemniej jednak, z uwagi na to, że 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 się znacząco zwiększały powyżej stężeń dobrze tolerowanych i dlatego modyfikacja dawki nie jest u nich konieczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linezolid zmniejsza płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie produktu leczniczego 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 miało wpływu na zmiany w zakresie płodności wywołane linezolidem.

Nie obserwowano przerostu nabłonka najądrzy u psów leczonych przez 1 miesiąc, choć wystąpiły zmiany masy gruczołu krokowego, jąder i najądrzy.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy i szczurów nie dowiodły teratogenicznego działania linezolidu, jeśli stężenie w osoczu było 4-krotnie większe lub porównywalne do tego, które występuje 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 działania toksyczne przy stężeniach linezolidu mniejszych niż u ludzi. Obserwowano niewielkie toksyczne działania na płód, objawiające się zmniejszeniem masy ciała, zmniejszonym kostnieniem 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 wartości AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

Linezolid i jego metabolity przenikają u szczurów do mleka i osiągają w nim stężenia większe od występujących w osoczu matki.

Linezolid powoduje przemijające zahamowanie czynności szpiku u szczurów i psów.

U szczurów otrzymujących linezolid doustnie przez 6 miesięcy w dawce 80 mg/kg mc./dobę zaobserwowano 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 produktu leczniczego zaobserwowano minimalne lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe w nerwie wzrokowym, lecz bezpośredni związek

przyczynowy ze stosowaniem produktu leczniczego 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka poza wymienionymi w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości i onkogenności ze względu na krótki okres podawania produktu leczniczego oraz brak genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Głukoza jednowodna
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy
Kwas solny 1 M (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek 1 M (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy dodawać do roztworu innych substancji. Jeżeli linezolid ma być podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, to każdy z produktów leczniczych należy podawać osobno, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jego stosowania. Jeśli ta sama linia infuzyjna ma być używana do podawania sekwencyjnego kilku produktów leczniczych, przed podaniem linezolidu i po jego podaniu linię należy dokładnie przepłukać zgodnym roztworem do infuzji (patrz punkt 6.6).

Linezolid jest fizycznie niezgodny z następującymi produktami leczniczymi: amfoterycyna B, chlorowodorek chlorpromazyny, diazepam, izetionian pentamidyny, laktobionian erytromycyny, sól sodowa fenytoiny i sulfametoksazol z trimetoprimem. Ponadto jest on niezgodny chemicznie z solą sodową ceftriaksonu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 3 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu gotowego do użycia przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C oraz 25°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Worek freeflex

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

Butelka KabiPac

Aż do momentu użycia przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Do jednorazowego użycia, gotowy do podania, wolny od lateksu, worek infuzyjny (**freeflex**) z wielowarstwowej folii poliolefinowej, umieszczony w worku zewnętrznym z folii Poliester/Polipropylen/Aluminium.

Butelka LDPE (KabiPac) z wieczkiem zawierającym gumową membranę umożliwiającą wkłucie igły.

Każdy worek lub butelka zawiera 300 mL roztworu.

Wielkości opakowań

Worek freeflex: 10, 30 lub 50 worków infuzyjnych w pudełku tekturowym.

Butelka KabiPac: 10, 30 lub 50 butelek w zewnętrznym pudełku tekturowym (każda butelka jest pakowana w oddzielne pudełko tekturowe).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Do jednorazowego użycia.

Worek freeflex

Bezpośrednio przed podaniem zdjąć zewnętrzną folię, sprawdzić czy nie ma drobnych nieszczelności mocno ściskając worek. Jeżeli worek przecieka, nie należy stosować produktu leczniczego, ponieważ może nie być jałowy. Należy obejrzeć roztwór przed podaniem. Należy stosować wyłącznie przezroczysty roztwór wolny od cząstek stałych. Nie stosować worków w połączeniu szeregowym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie podłączać worków z częściowo zużytą zawartością.

Butelka KabiPac

Bezpośrednio przed podaniem wyjąć butelkę z pudełka tekturowego. Należy obejrzeć roztwór przed podaniem. Należy stosować wyłącznie przezroczysty roztwór, wolny od cząstek stałych. Nie stosować butelek w połączeniu szeregowym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie podłączać butelek z częściowo zużytą zawartością.

Linezolid Kabi, 2 mg/mL, roztwór do infuzji wykazuje zgodność z następującymi roztworami:

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22370

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.04.2015 r.

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

16.02.2024 r.