

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Polpharma, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 600 mg linezolidu (*Linezolidum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane są prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe, o wymiarach około 19,5 mm × 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Szpitalne zapalenie płuc.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc.

Produkt leczniczy Linezolid Polpharma 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, czy leczenie produktem Linezolid Polpharma jest właściwe, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych lub dane na temat rozpowszechnienia oporności na inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie (patrz punkt 5.1 dla odpowiednich bakterii).

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 koniecznie wdrożyć jednocześnie odpowiednie leczenie przeciwko tym bakteriom.

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

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

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Linezolid można stosować u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi, wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4). W takim przypadku należy koniecznie rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Linezolid Polpharma w postaci roztworu do infuzji dożylnych lub tabletek powlekanych można stosować w leczeniu początkowym. U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem podawanym pozajelitowo, można dokonać zamiany na doustną postać leku, jeśli jest to klinicznie wskazane. Nie ma wówczas 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 leczenie.

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 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 lub tabletek są identyczne i przedstawiają się następująco:

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

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), umożliwiających ustalenie zalecanego dawkowania (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dlatego też do czasu uzyskania dodatkowych danych nie zaleca się podawania linezolidu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego. W związku z nieustalonym znaczeniem klinicznym zwiększonego narażenia (do 10 - krotnego) na oddziaływanie dwóch głównych metabolitów linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, linezolid należy stosować szczególnie ostrożnie i jedynie u tych pacjentów, u których przewidywana korzyść ze stosowania produktu przewyższa teoretyczne ryzyko.

Ponieważ około 30% dawki linezolidu zostaje usunięte z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, u pacjentów dializowanych, linezolid należy podawać po dializach. Hemodializa prowadzi też do częściowego usunięcia z organizmu podstawowych metabolitów linezolidu, jednak ich stężenia są w dalszym ciągu 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, linezolid należy stosować szczególnie ostrożnie i jedynie wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.

Do chwili obecnej nie ma danych o stosowaniu linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis) lub alternatywnym metodom leczenia niewydolności nerek (innym niż hemodializa).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Sposób podawania

Zalecane dawki linezolidu podaje się dwa razy na dobę dożylnie lub doustnie.

Droga podania: podanie doustne.

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub na czczo.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują jakiegokolwiek inhibitory monoaminooksydazy typu A lub B (np. fenelzyna, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) lub w ciągu dwóch tygodni od zakończenia ich podawania.

Linezolidu nie należy podawać pacjentom z wymienionymi poniżej chorobami podstawowymi lub przyjmującym równocześnie wymienione rodzaje leków, chyba że będzie możliwa ścisła obserwacja pacjenta i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.

- Pacjenci z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją dwubiegunową, zaburzeniami schizofrenicznymi, ostrymi stanami dezorientacji.
- Pacjenci przyjmujący którykolwiek z następujących leków: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT₁ (tryptany), leki o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), aminy 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 przed rozpoczęciem przyjmowania leku należy zaprzestać karmienia 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, w których znane były wyniki leczenia, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wyniki badań krwi powracały do wartości sprzed leczenia. Ryzyko występowania 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 też 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 dłużej niż przez 10 do 14 dni. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

Jeśli podczas leczenia linezolidem wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, leczenie należy przerwać, chyba że kontynuowanie terapii 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 linezolidu z powodów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use), notowano zwiększoną częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów, którzy przyjmowali linezolid dłużej niż maksymalnie zalecane 28 dni. U tych pacjentów konieczne było częstsze 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 linezolidu do obrotu notowano przypadki niedokrwistości syderoblastycznej. Większość pacjentów, u których zaobserwowano pierwsze objawy, była leczona linezolidem dłużej niż 28 dni. Po zakończeniu stosowania linezolidu, u większości pacjentów niedokrwistość 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%) w stosunku 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. Dlatego, też 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 należy koniecznie rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka i zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku

Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, notowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy oraz biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*. Może ono przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Dlatego też ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których po zastosowaniu linezolidu wystąpiła ostra biegunka. Jeśli podejrzewa się 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 przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania linezolidu notowano występowanie kwasicy mleczanowej. U pacjentów, u których podczas przyjmowania linezolidu rozwiną się objawy podmiotowe i przedmiotowe 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 linezolidem należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia mitochondrialne

Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W rezultacie 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 zgłoszeniach spontanicznych występował zespół serotoninowy, związany z jednoczesnym stosowaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym leków przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie linezolidu z lekami serotoninergicznymi (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jednoczesne podanie linezolidu i leku serotoninergicznego jest 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 wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia jednym lub obydwoma lekami; po przerwaniu 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 zalecać 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 leczniczy Linezolid Polpharma 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 leczniczym Linezolid Polpharma należy uzależnić od ryzyka.

Zwiększone ryzyko neuropatii może występować podczas podawania linezolidu pacjentom, którzy obecnie lub niedawno byli leczeni na gruźlicę lekami przeciwgruźliczymi.

Drgawki

U pacjentów leczonych linezolidem notowano występowanie drgawek. U większości z nich stwierdzono występowanie napadów drgawek w przeszłości lub czynniki ryzyka. Lekarz powinien zapytać pacjenta, czy w przeszłości nie występowały u niego drgawki.

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO); jednakże w dawkach stosowanych w leczeniu zakażeń nie działa przeciwdepresyjnie. Są jedynie bardzo 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. Dlatego też w takich sytuacjach nie należy stosować linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrola pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Stosowanie z pokarmami bogatymi 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, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne grupy pacjentów

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

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

Zaburzenia płodności

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 jest znany wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

Nie ustalono 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. Dlatego też doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

Produkt zawiera sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań nad interakcjami produktów leczniczych i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą hamować monoaminooksydazę (MAO). Dlatego też nie zaleca się stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje, które mogą zwiększyć ciśnienie krwi

Wykazano, że u zdrowych ochotników z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi linezolid nasila wzrost ciśnienia tętniczego krwi spowodowanego przez pseudoefedrynę i fenylopropanolaminy

chlorowodorek. 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. Zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki leków działających wazopresyjnie, w tym leków działających na receptory dopaminergiczne, podczas ich jednoczesnego stosowania z linezolidem.

Interakcje serotoninerdyczne

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

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

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

Stosowanie z pokarmami bogatymi 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).

Produkty lecznicze 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 też można się spodziewać, że podczas stosowania linezolidu nie wystąpią interakcje z innymi produktami, indukowane przez 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 zmniejszała 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

Brak 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 jest to bezwzględnie konieczne, tj. wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.

Karmienie piersią

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki i dlatego przed rozpoczęciem stosowania linezolidu należy przerwać karmienie piersią i nie karmić podczas leczenia (patrz punkt 5.3)

Płodność

W badaniach na zwierzętach, wykazano, że 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 oraz 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 przedstawia wykaz działań niepożądanych z ich częstością występowania określoną na podstawie danych z badań klinicznych, które objęły ponad 2 000 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (8,4%), ból głowy (6,5%), nudności (6,3%) i wymioty (4,0%).

Najczęściej opisywanymi 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 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznaną (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		zmniejszone stężenie sodu we krwi			kwasicą mleczanową*
Zaburzenia psychiczne	bezsenna				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak w ustach), zawroty głowy	drgawki*, niedoczulica, parestezje			zespół serotoninowy**, neuropatia obwodowa*
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie*	zmiana pola widzenia*		neuropatia nerwu wzrokowego*, zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata widzenia*, zmiana 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,	zapalenie trzustki, zapalenie błony	powierzchnowa zmiana		

	wymioty, miejscowe lub ogólne bóle brzucha, zaparcie, niestrawność	śluzowej żołądka, wzdęcia, suchość w jamie ustnej, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia i zmiany w obrębie języka	zabarwienia zębów		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT oraz fosfatazy zasadowej	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, toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, 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 zlokalizowany	dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone pragnienie			
Badania diagnostyczne	<u>parametry chemiczne</u> zwiększenie aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku,	<u>parametry chemiczne</u> zwiększenie stężenia sodu lub wapnia, zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku, zwiększenie lub zmniejszenie			

	<p>zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu, wapnia, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia potasu lub wodorowęglanów</p> <p><u>parametry hematologiczne</u></p> <p>zwiększenie liczby neutrofilii lub eozynofili, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu lub liczby czerwonych krwinek, zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek krwi lub liczby białych krwinek</p>	<p>stężenia chlorków</p> <p><u>parametry hematologiczne</u></p> <p>zwiększenie liczby retikulocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii</p>			
--	---	--	--	--	--

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5.

† Patrz poniżej.

Następujące działania niepożądane linezolidu uznano za ciężkie w rzadkich przypadkach: umiejscowiony ból brzucha, przemijające napady niedokrwienne i 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 produktu leczniczego ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use), 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 niedokrwistość związana ze stosowaniem produktu leczniczego i niedokrwistość powodująca konieczność przetoczenia krwi, występowała 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 (w wieku od urodzenia do 17 lat), nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa stosowania linezolidu w grupie dzieci i młodzieży różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania linezolidu. Mimo to, podane poniżej 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 podczas hemodializy.

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: lek przeciwbakteryjny do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XX08.

Właściwości ogólne

Linezolid jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do nowej grupy antybiotyków – oksazolidynonów. W warunkach *in vitro* działa na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i drobnoustroje beztlenowe. Linezolid, dzięki wyjątkowemu mechanizmowi działania, wybiórczo hamuje syntezę białka bakterii. 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 produktu, 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), ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) są następujące:

- gronkowce i enterokoki: wrażliwe ≤ 4 mg/l i odporne > 4 mg/l
- paciorkowce (w tym *S. pneumoniae*): wrażliwe ≤ 2 mg/l i odporne > 4 mg/l

- wartości graniczne MIC niezwiązane z określonymi gatunkami: wrażliwe ≤ 2 mg/l i odporne > 4 mg/l.

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

Wrażliwość

Częstość występowania nabytej oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie dla poszczególnych szczepów. Dostęp do lokalnych informacji o oporności jest 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.

Kategoria
<p><i>Drobnoustroje wrażliwe</i></p> <p><u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:</u> <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</p> <p><u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i></p>
<p><i>Drobnoustroje odporne</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i></p>

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

Linezolid wykazał 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.

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 enterokoków, gronkowca złocistego i gronkowców koagulazo-ujemnych na linezolid. Na ogół wiązała się ona z wydłużonym okresem leczenia i obecnością materiałów protetycznych lub niedrenowanych ropni. Jeśli w szpitalu pojawiają się drobnoustroje odporne na antybiotyki, konieczne jest zaostrożenie zasad ograniczania zakażeń.

Informacje z badań klinicznych

Badania w grupie dzieci i młodzieży

W otwartym badaniu klinicznym, skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 h) porównano 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 i struktur 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 Polpharma 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 po podaniu. 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, 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 wynosiły odpowiednio 21,2 [5,8] mg/l i 6,15 [2,94] mg/l. Stan stacjonarny ustala się do drugiego dnia podawania leku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 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 zapalnie 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 utlenianie pierścienia morfolinowego, 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 głównym 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 wydalana się 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 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, występującym przy większych stężeniach substancji czynnej. Jednakże różnice w klirensie są nieznaczne i nie wpływają na okres półtrwania w fazie eliminacji.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (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 substancji macierzystej. 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 lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

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 punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością 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 Child-Pugh). Farmakokinetyka linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) 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 tej substancji czynnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku <18 lat)

Brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) i 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, 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 pacjentów w tym wieku po otrzymaniu dawki 600 mg co 12 godzin będzie podobne do tego obserwowanego u dorosłych otrzymujących produkt w tej samej dawce.

U dzieci z zastawką na zespoleniu komorowo-otrzewnowym, 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 po podaniu wielokrotnym. 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 może występować u ludzi. U dojrzałych płciowo 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. 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 nieznaczne działanie toksyczne u matek 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 ze zmniejszeniem płodności i 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 linezolid doustnie przez 6 miesięcy w dawce 80 mg/kg mc./dobę zaobserwowano nieodwracalne, minimalne lub niewielkie zmiany zwyrodnieniowe aksonów nerwów kulszowych; minimalne zmiany zwyrodnieniowe w nerwach kulszowych zaobserwowano także u 1 samca przy takim samym poziomie dawkowania podczas autopsji wykonanej po 3 miesiącach. Przeprowadzono szczegółową ocenę morfologiczną tkanek utrwalonych perfuzyjnie w celu oceny oznak zmian zwyrodnieniowych w nerwie wzrokowym. U 2 z 3 samców 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, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka poza wymienionymi w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Badania dotyczące potencjalnego działania rakotwórczego i onkogennego nie były prowadzone ze względu na krótki okres podawania leku oraz brak w standardowym zestawie testów dotyczących genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
Powidon K30
Sodu diwodorocytrynian proszek (Typ F0100)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Makroglu stearynian 40 (Typ I)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii (PVC/PCTFE)/Aluminium zawierające po 10 tabletek, pakowane w tekturowe pudełko. Każde opakowanie zawiera 10, 20, 30, 50 lub 60 tabletek.

Blistry z folii (PVC/ PCTFE)/Aluminium zawierające po 10 tabletek, pakowane w tekturowe pudełko. Każde opakowanie zawiera 100 tabletek (tylko do użytku szpitalnego).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22745

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.02.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.10.2020 r.