

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilizolen, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg linezolidu (*Linezolidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 174 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z literą „G” wytłoczoną po jednej stronie i liczbą „469” po drugiej stronie (długość tabletki: $18,5 \pm 3$ mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpitalne zapalenie płuc.

Pozaszpitalne zapalenie płuc.

Produkt leczniczy Dilizolen wskazany jest u pacjentów dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, w którym znanym lub podejrzanym czynnikiem chorobotwórczym są wrażliwe bakterie Gram-dodatnie. Podejmując decyzję, czy produkt leczniczy Dilizolen jest właściwy do leczenia, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych lub informacje o rozpowszechnieniu oporności na przeciwbakteryjne produkty lecznicze wśród bakterii Gram-dodatnich (informacje dotyczące określonych bakterii, patrz punkt 5.1).

Linezolid jest nieskuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa, że zakażenie wywołane jest także przez bakterie Gram-ujemne konieczne jest jednocześnie rozpoczęcie odpowiedniego leczenia przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

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

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

Linezolid jest nieskuteczny w zakażeniach wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Linezolid należy stosować u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich ze stwierdzonym lub podejrzanym współistniejącym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4). W takim przypadku konieczne jest jednocześnie rozpoczęcie leczenia przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

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

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W leczeniu początkowym można zastosować linezolid w postaci tabletek powlekanych.

U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem leczniczym podawanym pozajelitowo, można zmienić terapię na jedną z doustnych postaci produktu leczniczego, jeśli jest to wskazane klinicznie. W takim wypadku modyfikacja dawki nie jest konieczna, gdyż biodostępność linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych: Czas trwania leczenia zależy od rodzaju drobnoustroju chorobotwórczego, lokalizacji i nasilenia zakażenia oraz od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie.

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia są zgodne z tymi, które stosowano podczas badań klinicznych. W niektórych rodzajach zakażeń może wystarczyć stosowanie produktu leczniczego przez krótszy czas, jednak nie było to oceniane w badaniach klinicznych.

Maksymalny okres leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni (patrz punkt 4.4).

W zakażeniach ze współistniejącą bakteriecią nie jest konieczne zwiększanie dawkowania ani wydłużanie czasu leczenia.

Zalecane dawkowanie dla produktu leczniczego w postaci roztworu do infuzji i tabletek lub granulatu do przygotowania zawiesiny doustnej jest takie samo i przedstawia się następująco:

Rodzaj zakażenia	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		

Dzieci i młodzież: Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (<18 lat) umożliwiających ustalenie zalecanego dawkowania (patrz punkty 5.1 i 5.2). Z tego powodu do czasu uzyskania dodatkowych danych nie zaleca się stosowania linezolidu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci z niewydolnością nerek: Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (tzn. klirens kreatyniny $CL_{CR} < 30$ ml/min): Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Ze względu na nieznane znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji (do 10 razy) na działanie dwóch głównych metabolitów linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zachować szczególną ostrożność stosując linezolid u tych pacjentów i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa ryzyko.

Ponieważ około 30% dawki linezolidu usuwane jest z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, u pacjentów dializowanych linezolid należy podawać po dializach. Główne metabolity linezolidu usuwane są częściowo metodą hemodializy, jednak ich stężenia nadal są znacznie większe po dializie niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub u pacjentów z niewielką albo umiarkowaną niewydolnością nerek.

Z tego względu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i poddawanych dializie, należy zachować szczególną ostrożność stosując linezolid i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa ryzyko.

Brak danych dotyczących podawania linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) lub innemu niż hemodializa leczeniu niewydolności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych zaleca się stosowanie linezolidu u tych pacjentów tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Zalecaną dawkę linezolidu należy podawać dwa razy na dobę.

Droga podania: Podanie doustne.

Tabletki powlekane można przyjmować niezależnie do posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących jakikolwiek produkt leczniczy z inhibitorem monoaminooksydazy typu A lub B (np. fenelzyna, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) ani w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu ich przyjmowania.

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów z następującymi chorobami podstawowymi lub przyjmującymi jednocześnie następujące wymienione rodzaje produktów leczniczych, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja pacjenta i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.

- Pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeniami schizofrenicznymi, ostrymi stanami dezorientacji.
- Pacjenci przyjmujący jakikolwiek z następujących produktów leczniczych: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT₁ (tryptany), bezpośrednio lub pośrednio działające sympatykomimetyki (w tym produkty lecznicze o działaniu adrenergicznym rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), produkty lecznicze zwiększające napięcie naczyń (np. adrenalina, noradrenalina), produkty lecznicze działające dopaminergicznie (np. dopamina, dobutamina), petydyna lub buspiron.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów otrzymujących linezolid obserwowano zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię). W przypadkach, w których znany był związek przyczynowy,

po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wyniki badań krwi powracały do wartości sprzed leczenia. Wydaje się, że ryzyko tych działań ma związek z czasem trwania leczenia. U pacjentów w podeszłym wieku, leczonych linezolidem ryzyko zaburzeń składu krwi jest większe niż u pacjentów młodszych. Trombocytopenia może występować częściej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od tego, czy są poddawani dializie. Dlatego ściśle monitorowanie liczby krwinek zaleca się u pacjentów z: stwierdzoną wcześniej niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią; u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub niekorzystnie wpływać na liczbę lub czynność płytek krwi; u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek; u pacjentów, leczonych linezolidem dłużej niż 10–14 dni. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwe jest ściśle monitorowanie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

Jeśli podczas leczenia linezolidem wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, leczenie należy przerwać, chyba że podawanie produktu leczniczego jest bezwzględnie konieczne. W takim przypadku należy ściśle monitorować morfologię krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ponadto u pacjentów otrzymujących linezolid zaleca się cotygodniowe oznaczanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi i liczby leukocytów z rozmazem), bez względu na wyniki morfologii krwi na początku leczenia.

W badaniach obejmujących podawanie produktu leczniczego przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use), ciężką niedokrwistość zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących linezolid dłużej niż przez maksymalny zalecany okres 28 dni. U tych pacjentów częściej konieczne było przetaczanie krwi. Niedokrwistość, w której konieczne było przetaczanie krwi, zgłaszano również po wprowadzeniu linezolidu do obrotu, częściej u pacjentów otrzymujących linezolid dłużej niż przez 28 dni.

Po wprowadzeniu linezolidu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niedokrwistości syderoblastyczną. Większość pacjentów, u których zaobserwowano pierwsze objawy, otrzymywała linezolid dłużej niż przez 28 dni. Po zakończeniu stosowania linezolidu u większości pacjentów niedokrwistość, zarówno leczona, jak i nieleczona, ustępowała całkowicie lub częściowo.

Zmienna umieralność w badaniu klinicznym u pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez bakterie Gram-dodatnie, związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 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 porównaniu 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 drobnoustrojem chorobotwórczym lub bez 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. W trakcie badania u większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej linezolid rozwinęło się zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi i większa ich liczba zmarła na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych. Dlatego w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid można stosować u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.1). W takich przypadkach konieczne należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka oraz zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią

Podczas stosowania prawie każdego przeciwbakteryjnego produktu leczniczego, w tym linezolidu, zgłaszano przypadki biegunki związanej z antybiotykoterapią i zapalenia jelita grubego związane z antybiotykoterapią, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, oraz biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*, w których nasilenie biegunki może być lekkie, aż do zapalenia jelita grubego zakończonych zgonem. Dlatego ważne jest, aby rozważyć takie rozpoznanie u pacjentów, u których w czasie stosowania lub po zastosowaniu linezolidu wystąpi ciężka biegunka. W razie podejrzenia lub

potwierdzenia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyku lub zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem antybiotyku należy przerwać leczenie przeciwbakteryjnym produktem leczniczym, w tym linezolidem, oraz niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa

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

Zaburzenia czynności mitochondriów

Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W wyniku zahamowania syntezy mogą wystąpić takie działania niepożądane jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Objawy takie występują częściej, jeśli produkt leczniczy stosowany jest dłużej niż 28 dni.

Zespół serotoninowy

W zgłoszeniach spontanicznych zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego po jednoczesnym podaniu linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs). Dlatego jednoczesne podawanie linezolidu z serotoninergicznymi produktami leczniczymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wówczas uważnie obserwować, czy u tych pacjentów nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak zaburzenia funkcji poznawczych, bardzo wysoka gorączka, wzmożenie odruchów i brak koordynacji. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia jednym lub obydwojema produktami leczniczymi. Po przerwaniu podawania serotoninergicznego produktu leczniczego mogą wystąpić objawy odstawienia.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano neuropatię obwodową, jak również neuropatię nerwu wzrokowego i zapalenie nerwu wzrokowego, czasami prowadzące do utraty wzroku; zgłoszenia te dotyczyły głównie pacjentów, którzy przyjmowali linezolid dłużej niż maksymalnie zalecane 28 dni.

Należy zalecić każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia barw, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Jeśli wystąpią takie objawy zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeśli pacjent stosuje produkt leczniczy Dilizolen dłużej niż zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku.

Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, przed kontynuacją leczenia produktem leczniczym Dilizolen należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Większe ryzyko neuropatii występuje podczas stosowania linezolidu u pacjentów z gruźlicą, którzy obecnie lub niedawno otrzymywali przeciwegrząznicze produkty lecznicze.

Drgawki

U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano występowanie drgawek. W większości tych przypadków stwierdzano występowanie napadów drgawek w przeszłości lub czynników ryzyka. Należy zalecić pacjentom, aby informowali lekarza jeśli w przeszłości występowały u nich drgawki.

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, niewybiórczym inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO); jednak, w dawkach stosowanych w leczeniu przeciwbakteryjnym nie działa przeciwdepresyjnie. Dostępne są bardzo ograniczone dane z badań interakcji produktów leczniczych i bezpieczeństwa stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami podstawowymi i (lub) przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wiązać się z

ryzykiem zahamowania MAO. Dlatego w takich sytuacjach nie zaleca się stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Stosowanie z pokarmami bogatymi w tyraminę

Należy poinformować pacjenta, że podczas stosowania linezolidu należy ograniczyć spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę (patrz punkt 4.5).

Nadkażenie

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

Stosowanie antybiotyków może niekiedy powodować nadmierne namnożenie niewrażliwych drobnoustrojów. Na przykład w czasie badań klinicznych u około 3% pacjentów przyjmujących zalecane dawki linezolidu wystąpiła kandydoza polekowa. Jeśli w trakcie stosowania linezolidu wystąpi nadkażenie, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne grupy pacjentów

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

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

Zaburzenia płodności

Stosowanie linezolidu prowadziło do przemijającego zmniejszenia płodności i zaburzenia morfologii plemników u dorosłych samców szczurów narażonych na działanie linezolidu w stopniu porównywalnym do występującego u ludzi. Nie są znane możliwe skutki wpływu linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

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

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

Laktoza

Produkt leczniczy Dilizolen zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, niewybiórczym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane z badań interakcji produktów leczniczych i bezpieczeństwa stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą powodować ryzyko wynikające z hamowania MAO. Dlatego nie zaleca się stosowania linezolidu w takiej sytuacji, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie stanu pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje, które mogą spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego

Wykazano, że u zdrowych ochotników z prawidłowym ciśnieniem tętniczym linezolid nasilał wzrost ciśnienia tętniczego krwi spowodowanego przez pseudoefedrynę i chlorowodorek fenylopropanolaminy. Jednoczesne stosowanie linezolidu z pseudoefedryną lub fenylopropanolaminą powodowało zwiększenie ciśnienia skurczowego średnio o 30–40 mm Hg, w porównaniu do wzrostu o 11–15 mm Hg po podaniu samego linezolidu, o 14–18 mm Hg po podaniu samej pseudoefedryny lub fenylopropanolaminy i o 8–11 mm Hg po zastosowaniu placebo. Nie przeprowadzono podobnych badań u pacjentów z nadciśnieniem

tętnicznym. Zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki produktów leczniczych działających wazopresyjnie, w tym produktów leczniczych działających na receptory dopaminergiczne, podczas ich jednoczesnego podawania z linezolidem.

Możliwe interakcje serotoninergiczne

U zdrowych ochotników badano możliwe interakcje między linezolidem, a deksztrometorfanem. Pacjentom podawano deksztrometorfan (2 dawki po 20 mg podane z przerwą trwającą 4 godziny) jednocześnie z linezolidem lub bez niego. U zdrowych osób otrzymujących linezolid z deksztrometorfanem nie obserwowano objawów zespołu serotoninowego (np. dezorientacji, majaczenia, niepokoju, drżenia, zaczerwienienia twarzy, zwiększonej potliwości, bardzo wysokiej gorączki).

Po wprowadzeniu linezolidu do obrotu: zgłoszono jeden przypadek wystąpienia objawów podobnych do zespołu serotoninowego po jednoczesnym podaniu linezolidu i deksztrometofanu, które ustąpiły po przerwaniu stosowania obu produktów leczniczych.

Podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego w trakcie jednoczesnego stosowania linezolidu oraz serotoninergicznych produktów leczniczych, w tym przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI). Dlatego, nie zaleca się ich jednoczesnego podawania (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne podawanie linezolidu i serotoninergicznych produktów leczniczych przedstawiono w punkcie 4.4.

Stosowanie z pokarmami bogatymi w tyraminę

Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów otrzymujących razem 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 (CYP450) i nie hamuje aktywności żadnego z istotnych klinicznie ludzkich izoenzymów CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid nie indukuje również izoenzymów cytochromu P450 u szczurów. Dlatego nie są spodziewane interakcje lekowe linezolidu związane z aktywnością CYP450.

Ryfampicyna

Wpływ ryfampicyny na właściwości farmakokinetyczne linezolidu oceniono u 16 ochotników - zdrowych mężczyzn, którym podawano linezolid w dawce 600 mg 2 razy na dobę przez 2,5 dnia lub linezolid z ryfampiciną w dawce 600 mg podawaną 1 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, pacjentowi podawano warfarynę, prowadziło to do zmniejszenia średniej maksymalnej wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) o 10% oraz zmniejszenia wartości AUC dla INR o 5%. Brak wystarczających danych uzyskanych u pacjentów otrzymujących warfarynę i linezolid, aby określić znaczenie kliniczne tych obserwacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, czyli tylko jeśli spodziewana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Dane z badań na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki i dlatego należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem i na czas leczenia linezolidem.

Płodność

Linezolid zmniejszał płodność i wydajność reprodukcyjną u samców szczurów narażonych na działanie linezolidu w dawkach podobnych do występujących u ludzi. U psów leczonych przez miesiąc zaobserwowano zmianę masy gruczołu krokowego, jąder oraz najądrzy (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu tych obserwacji na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy uprzedzić pacjentów, że podczas leczenia linezolidem mogą wystąpić zawroty głowy lub zaburzenia widzenia (jak opisano w punkcie 4.4 i 4.8) i, że nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli objawy te wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które występowały z częstością $\geq 0,1\%$ lub uznano je za ciężkie podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem ponad 2000 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej zgłaszano biegunkę (8,4%), ból głowy (6,5%), nudności (6,3%) oraz wymioty (4,0%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem linezolidu, które były przyczyną przerwania jego stosowania były ból głowy, biegunka, nudności i wymioty. Około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem linezolidu.

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

Podczas leczenia linezolidem zaobserwowano i zgłaszano poniższe działania niepożądane 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 (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 $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	Zapalenie pochwy	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego*		

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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość*†	Leukopenia*, neutropenia, trombocytopenia*, eozynofilia	Pancytopenia*		Zahamowanie czynności szpiku*, niedokrwistość syderoblastyczna*
Zaburzenia układu immunologicznego					Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia			Kwasica mleczanowa*
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna				
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), zawroty głowy	Drgawki*, niedoczulica, parestezje			Zespół serotoninowy**, neuropatia obwodowa*
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie*	Zmiana pola widzenia*		Neuropatia nerwu wzrokowego*, zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata wzroku*, zmiana ostrości widzenia*, zmiana widzenia barw*
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne			
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca (tachykardia)			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Przemijające napady niedokrwienne, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, umiejscowiony lub uogólniony ból brzucha, zaparcie, niestrawność	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie żołądka, suchość w ustach, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia i zmiany w obrębie	Powierzchniowe przebarwienie zębów		

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 $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		języka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub 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 oraz toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, obrzęk naczyń naczynioruchowy, łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN)	Niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, wielomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia pochwy i sromu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Gorączka, ból umiejscowiony</u>	Dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu podania, zwiększone pragnienie			
Badania diagnostyczne	<u>Biochemia</u> Zwiększenie aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku. Zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu	<u>Biochemia</u> Zwiększenie stężenia sodu lub wapnia. Zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków.			

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 $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	lub wapnia. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia potasu lub wodorowęglanów. <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby neutrofilów lub eozynofili. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych. Zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek lub liczby krwinek białych.	<u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby retikulocytów. Zmniejszenie liczby neutrofilów.			

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5

† Patrz poniżej

Następujące działania niepożądane linezolidu rzadko miały ciężkie nasilenie: umiejscowiony ból brzucha, przemijające napady niedokrwienne i nadciśnienie tętnicze.

† W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, w których linezolid podawano przez okres do 28 dni, niedokrwistość stwierdzono u mniej niż 2% pacjentów. Podczas podawania produktu leczniczego przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use) pacjentom z zagrażającymi życiu zakażeniami oraz ze współistniejącymi chorobami podstawowymi, odsetek pacjentów, którzy otrzymywali linezolid do 28 dni i u których wystąpiła niedokrwistość, wyniósł 2,5% (33/1326) w porównaniu z 12,3% (53/430) pacjentów leczonych dłużej niż 28 dni. Odsetek zgłaszanych przypadków niedokrwistości związanych ze stosowaniem produktu leczniczego i wymagających przetoczenia krwi, wynosił 9% (3/33) u pacjentów leczonych przez okres do 28 dni i 15% (8/53) u pacjentów leczonych dłużej niż 28 dni.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z badań klinicznych z udziałem 500 dzieci (w wieku od urodzenia do 17 lat) nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana specyficzna odtrutka.

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Jednak poniższe informacje mogą być użyteczne w postępowaniu po przedawkowaniu:

Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego czynności życiowe i utrzymywanie przesączania kłębuszkowego. Około 30% dawki linezolidu jest usuwane z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, ale brak jest dostępnych danych dotyczących usuwania linezolidu podczas dializy otrzewnowej lub hemoperfuzji. Dwa główne metabolity linezolidu są również w pewnym stopniu usuwane podczas hemodializy.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XX08

Ogólne właściwości

Linezolid jest syntetycznym przeciwbakteryjnym produktem leczniczym z nowej klasy przeciwbakteryjnych produktów leczniczych – oksazolidynonów. W warunkach *in vitro* działa on na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i drobnoustroje beztlenowe. Linezolid, poprzez wyjątkowy mechanizm działania, wybiórczo hamuje syntezę białka bakteryjnego. Produkt leczniczy wiąże się z określonymi miejscami na rybosomie bakteryjnym (23S podjednostki 50S) i uniemożliwia powstanie czynnego kompleksu inicjującego 70S o podstawowym znaczeniu w procesie translacji.

Efekt poantybiotykowy (ang. postantibiotic effect, PAE) linezolidu na *Staphylococcus aureus* w warunkach *in vitro* utrzymuje się około 2 godzin. Na modelach zwierzęcych *in vivo* efekt poantybiotykowy linezolidu utrzymywał się 3,6 godziny dla *Staphylococcus aureus* i 3,9 godziny dla *Streptococcus pneumoniae*. W badaniach na zwierzętach kluczowym parametrem farmakodynamicznym, określającym skuteczność 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 MIC wg Europejski Komitet ds. Badania Wrażliwości na Leki przeciwdrobnoustrojowe (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) przedstawiono poniżej:

Stężenia graniczne w warunkach klinicznych MIC wg. EUCAST dla linezolidu (2015-01-01, wersja 5.0)

	Wrażliwość	Oporność
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C I G	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem drobnoustrojów*	≤ 2 mg/l	>4 mg/l

*Stężenia graniczne niezwiązane z określonymi gatunkami drobnoustrojów zostały ustalone przede wszystkim na podstawie danych z badań zależności farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładów MIC u określonych gatunków. Dotyczą one wyłącznie drobnoustrojów, dla których nie wyznaczono określonego stężenia granicznego, a nie tych gatunków, dla których nie zaleca się badania wrażliwości.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie nabytej oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu leczniczego (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady eksperta.

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</i> spp.
<u>Drobnoustroje odporne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp. Bakterie beztlenowe

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

W badaniach *in vitro* linezolid wykazał działanie na *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, 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 oporne 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 dla innych antybiotyków stosowanych u pacjentów z trudnymi do wyleczenia zakażeniami i (lub) przez dłuższy czas, po stosowaniu linezolidu obserwowano zmniejszanie się wrażliwości. Oporność na linezolid stwierdzano 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 mikroorganizmy oporne na antybiotyki, konieczne jest przestrzeganie procedur ograniczania zakażeń.

Informacje z badań klinicznych

Badania u dzieci i młodzieży:

W otwartym badaniu klinicznym porównano skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 godz.) i wankomycyny (10-15 mg/kg mc. co 6–24 godz.) w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie szczepy o potwierdzonej lub podejrzanej oporności (w tym szpitalnego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, bakteriemii związanej ze stosowaniem cewników, bakteriemii o nieznanym podłożu oraz innych zakażeń) u dzieci w wieku od urodzenia do 11 lat. Odsetek wyleczeń w populacji kwalifikującej się do oceny klinicznej wyniósł 89,3% (134/150) w grupie linezolidu i 84,5% (60/71) w grupie wankomycyny (95% CI: -4,9, 14,6) (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Dilizolen zawiera głównie (s)-linezolid, który jest biologicznie czynny i jest metabolizowany do nieczynnych pochodnych.

Wchłanianie

Linezolid jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje w ciągu 2 godzin po podaniu. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym (dawkowanie doustne i dożylnie w badaniu krzyżowym) jest całkowita (około 100%). Pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie, a wchłanianie linezolidu po podaniu zawiesiny doustnej jest podobne do uzyskiwanego po podaniu tabletek powlekanych.

Średnie wartości C_{max} i C_{min} (wartość średnia i odchylenie standardowe [SD]) 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 innym badaniu wartości C_{max} i C_{min} po podaniu doustnym linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę wyniosły odpowiednio 21,2 [5,8] mg/l i 6,15 [2,94] mg/l. Stan stacjonarny ustala się do drugiego dnia podawania produktu leczniczego.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych wynosi około 40–50 litrów, co w przybliżeniu odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 31% i nie zależy od stężenia.

W badaniach z udziałem ograniczonej liczby ochotników ustalono stężenia linezolidu w różnych płynach ustrojowych po podaniu wielokrotnym. Stosunek stężeń linezolidu w ślinie i w pocie do 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 zapalnikami oponami mózgowymi, stosunek stężenia linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu na podstawie wartości $C_{\max}$ po podaniu wielokrotnym, wynosił 0,7:1,0.

Metabolizm

Linezolid jest przede wszystkim metabolizowany poprzez utlenianie morfolinowego pierścienia, co prowadzi głównie do powstania dwóch nieczynnych pochodnych – kwasów karboksylowych z otwartym pierścieniem; kwas karboksylowy; 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. Kwas aminoetoksyoctowy (PNU-142300) powstaje w mniejszych ilościach. Stwierdzono także inne nieznaczące, nieczynne metabolity.

Eliminacja

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z niewielką do umiarkowanej niewydolnością nerek linezolid w stanie stacjonarnym jest głównie wydalany z moczem w postaci metabolitu PNU-142586 (40%), macierzystego produktu leczniczego (30%) i metabolitu PNU-142300 (10%). W kale macierzysty produkt leczniczy praktycznie nie występuje, a metabolity PNU-142586 i PNU-142300 występują w ilościach odpowiadających około 6% i 3% dawki. Okres półtrwania linezolidu w fazie eliminacji wynosi około 5–7 godzin.

Klirens pozanerkowy stanowi około 65% całkowitego klirensu linezolidu. W miarę zwiększania dawki obserwuje się nieznaczną nieliniowość klirensu. Zwiększanie dawki wiąże się z nieznaczną nieliniowością klirensu. Wydaje się, że wynika to z mniejszego nerkowego i pozanerkowego klirensu linezolidu przy większych stężeniach produktu leczniczego. Jednak różnice w klirensie są niewielkie i nie wpływają na okres półtrwania w fazie eliminacji.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek: Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (tzn. z klirensiem kreatyniny <30 ml/min) obserwowano 7–8-krotne zwiększenie ekspozycji na dwa główne metabolity linezolidu w osoczu. Nie obserwowano jednak zwiększenia wartości pola pod krzywą AUC substancji macierzystej. Mimo że, pewna ilość głównych metabolitów linezolidu jest usuwana podczas hemodializy, to jednak ich stężenie w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 600 mg było nadal znacząco większe po dializie niż stężenie obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z niewielką do umiarkowanej niewydolnością nerek.

U 24 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, z których 21 było regularnie poddawanych hemodializie, maksymalne stężenie w osoczu dwóch głównych metabolitów po kilku dniach leczenia było około 10 razy większe niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenia linezolidu nie zmieniały się.

Nie ustalono znaczenia klinicznego tych obserwacji ze względu na ograniczoną obecnie liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Ograniczone dane wskazują, że farmakokinetyka linezolidu, PNU-142300 i PNU-142586 nie zmienia się u pacjentów z niewielką do umiarkowanej niewydolnością wątroby (tj. klasa A lub B wg Childa-Pugha). Nie oceniano farmakokinetyki linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. klasa C wg Childa-Pugha). Ponieważ jednak linezolid jest metabolizowany z

udziałem procesów nieenzymatycznych, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na jego metabolizm (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (<18 lat): Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), dlatego nie zaleca się jego podawania pacjentom z tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.2). W celu ustalenia zaleceń dotyczących bezpiecznego i skutecznego dawkowania konieczne są dalsze badania. Badania farmakokinetyczne wskazują, że klirens linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek jest większy u dzieci (w wieku od 1 tygodnia do 12 lat) niż u dorosłych, ale zmniejsza się wraz z wiekiem.

Po podawaniu linezolidu w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin dzieciom w wieku od 1 tygodnia do 12 lat, uzyskano ekspozycję na produkt leczniczy zbliżoną do występującej u dorosłych po podaniu 600 mg dwa razy na dobę.

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

Farmakokinetyka linezolidu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) po podaniu dawki 600 mg była podobna jak u dorosłych. Dlatego ekspozycja na linezolid podawany w dawce 600 mg co 12 godzin będzie podobna jak u dorosłych otrzymujących taką samą dawkę.

U dzieci z zastawką komorowo-otrzewnową, którym podawano linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin, obserwowano zmienne stężenie linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i dawek wielokrotnych. Nie udało się uzyskać ani utrzymać stałego stężenia leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dlatego nie zaleca się stosowania linezolidu w leczeniu empirycznym u dzieci z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci w podeszłym wieku: Właściwości farmakokinetyczne linezolidu nie zmieniają 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 linezolidu w osoczu są większe u kobiet, co może częściowo wynikać z różnic w masie ciała. Ponieważ jednak średni okres półtrwania linezolidu nie różni się znacząco u mężczyzn i u kobiet, można oczekiwać, że stężenie linezolidu w osoczu u kobiet nie będzie się zwiększało znacząco powyżej stężeń dobrze tolerowanych i dlatego dostosowanie dawki u kobiet nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linezolid zmniejsza płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie produktu leczniczego w osoczu jest w przybliżeniu podobne do stężenia, które może występować u ludzi. U zwierząt dojrzałych płciowo działanie to było przemijające, ale utrzymywało się u młodych zwierząt otrzymujących linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. Obserwowano nieprawidłową morfologię nasienia w jądrach dorosłych szczurów oraz przerost nabłonka i hiperplazję komórek w najądrzu. Linezolid wpływał na dojrzewanie plemników u szczurów. Podanie testosteronu nie wpływało na spowodowane przez linezolid zmiany płodności. U psów otrzymujących linezolid przez 1 miesiąc nie obserwowano przerostu nabłonka najądrzy, choć wystąpiły zmiany masy gruczołu krokowego, jąder i najądrzy.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy i szczurów nie wykazały działania teratogennego linezolidu, jeśli narażenie było, odpowiednio, 4 razy większe lub porównywalne do tego, które może wystąpić u ludzi. Linezolid w tych samych stężeniach miał działanie toksyczne na ciężarne samice myszy i powodował zwiększenie śmiertelności zarodków (włącznie z całkowitą utratą miotów), zmniejszenie masy ciała płodów i nasilenie normalnych genetycznych skłonności do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u badanego szczepu myszy. U ciężarnych samic szczura stwierdzono niewielkie działanie

toksyczne, gdy narażenie było mniejsze niż spodziewane u ludzi. Obserwowano niewielkie działanie toksyczne na płód, objawiające się zmniejszeniem masy ciała, zmniejszonym kostnieniem mostka, zmniejszeniem przeżywalności potomstwa i lekkim opóźnieniem dojrzewania. Po skojarzeniu takiego potomstwa w nowym pokoleniu obserwowano przemijające, zależne od dawki, zwiększenie częstości przedimplantacyjnej utraty zarodków i zmniejszoną płodność. U królików zmniejszenie masy ciała płodów występowało tylko w wypadku działania toksycznego dla matki (objawy kliniczne, zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożywanego pokarmu) przy niskim poziomie narażenia, stanowiącym 0,06 narażenia u ludzi przewidywanego na podstawie wartości AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

Linezolid i jego metabolity przenikają do mleka karmiących samic szczura i osiągają w nim stężenia większe niż w osoczu.

Linezolid powoduje przemijające zahamowanie czynności szpiku u szczurów i psów.

U szczurów otrzymujących doustnie linezolid przez 6 miesięcy w dawce 80 mg/kg mc. na dobę obserwowano nieodwracalne, minimalne lub niewielkie zmiany zwyrodnieniowe aksonów nerwów kulszowych. W wykonanej po 3 miesiącach sekcji zwłok u 1 samca otrzymującego taką samą dawkę linezolidu odnotowano minimalne zmiany zwyrodnieniowe w nerwach kulszowych. W celu znalezienia oznak zmian zwyrodnieniowych w nerwie wzrokowym przeprowadzono szczegółową ocenę morfologiczną tkanek utwardzonych perfuzyjnie. Minimalne lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe stwierdzono u 2 z 3 samców szczurów po 6 miesiącach podawania linezolidu, lecz bezpośredni związek przyczynowy ze stosowaniem produktu leczniczego nie był jednoznaczny ze względu na gwałtowny charakter zmian oraz ich niesymetryczne rozmieszczenie. Obserwowane zmiany zwyrodnieniowe nerwu wzrokowego były mikroskopowo porównywalne z samoistnymi jednostronnymi zmianami zwyrodnieniowymi w nerwie wzrokowym, opisywanymi u starzejących się szczurów i mogą stanowić nasilenie powszechnie występujących zmian podstawowych.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza wymienionym w innych punktach tej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości i onkogenności ze względu na krótki czas podawania produktu leczniczego i brak genotoksyczności w standardowym zestawie badań.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Powidon K-30

Kroscarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 5 cP

Tytanu dwutlenek

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 10, 20, 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO