

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Krka, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe do prawie białych, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane.
Wymiary tabletki: 18 mm x 9 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szpitalne zapalenie płuc.
Pozaszpitalne zapalenie płuc.

Produkt leczniczy Linezolid Krka wskazany jest do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc i szpitalnego zapalenia płuc, jeśli wiadomo, że choroba została wywołana przez wrażliwe bakterie Gram-dodatnie lub jeśli istnieje takie podejrzenie. Aby ustalić, czy produkt leczniczy Linezolid Krka to odpowiedni sposób leczenia, należy uwzględnić wyniki badań mikrobiologicznych lub informacje na temat częstości występowania oporności bakterii Gram-dodatnich na przeciwbakteryjne produkty lecznicze (informacje na temat odpowiednich drobnoustrojów można znaleźć w punkcie 5.1.).

Linezolid jest nieskuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Jednocześnie należy rozpocząć swoiste leczenie przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym w razie potwierdzenia lub podejrzenia obecności bakterii Gram-ujemnych.

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

Produkt leczniczy Linezolid Krka wskazany jest do stosowania u osób dorosłych w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich **wyłącznie**, jeśli w badaniach mikrobiologicznych potwierdzono, iż zakażenie wywołały wrażliwe bakterie Gram-dodatnie.

Linezolid jest nieskuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Linezolid należy stosować u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich w przypadku zdiagnozowanego lub możliwego jednoczesnego zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4). W takich okolicznościach należy jednocześnie rozpocząć leczenie w kierunku patogenów Gram-ujemnych.

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

Należy uwzględniać oficjalne zalecenia dotyczące prawidłowego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Linezolid Krka w postaci tabletek powlekanych można stosować jako leczenie początkowe. Pacjenci, którzy rozpoczną leczenie postacią podawaną pozajelitową, mogą przejść na postać doustną, kiedy będzie to wskazane ze względów klinicznych. W takiej sytuacji nie ma konieczności modyfikacji dawki, ponieważ dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecana dawka 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 linezolidu przez krótszy czas, jednak brak danych z badań klinicznych na ten temat.

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

W zakażeniach ze współistniejącą bakteriami nie ma konieczności zwiększania dawki ani wydłużania czasu leczenia.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Nie ma konieczności modyfikacji dawki. 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 w przypadkach, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Ponieważ około 30% dawki linezolidu zostaje usunięte z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, u

pacjentów dializowanych, linezolid należy podawać po dializach. Hemodializa prowadzi też do częściowego usunięcia z organizmu podstawowych metabolitów linezolidu, jednak ich stężenia są dalej znacznie większe po dializach niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością lub z lekką, lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

Dlatego też u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek poddawanych dializie, linezolid należy stosować szczególnie ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko. Do chwili obecnej brak danych o stosowaniu linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD) lub innemu niż hemodializa leczeniu niewydolności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Sposób podawania

Zalecaną dawkę linezolidu podaje się doustnie, dwa razy na dobę.

Droga podania: doustna.

Produkt leczniczy Linezolid Krka można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

- Pacjenci z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, zaburzeniami schizofektywnymi, ostrymi stanami dezorientacji.
- Pacjenci przyjmujący dowolny z następujących produktów leczniczych: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5 HT₁ (tryptany), produkty lecznicze o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym produkty lecznicze rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), aminy presyjne (np. adrenalina, noradrenalina), produkty lecznicze działające dopaminergicznie (np. dopamina, dobutamina), petydyna lub buspiron.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię). W przypadkach, w których znane są wyniki leczenia, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wyniki badań krwi powracały do wartości sprzed leczenia. Występowanie takich objawów wydaje się mieć związek z czasem trwania

leczenia. 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 tego, czy są poddawani dializie. Dlatego liczbę krwinek należy ściśle kontrolować: u pacjentów z występującą uprzednio niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią, u pacjentów, którzy przyjmują równocześnie produkty lecznicze mogące zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub wpływać na liczbę, lub czynność płytek krwi, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż 10 do 14 dni. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, jeśli możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

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

Ponadto u pacjentów otrzymujących linezolid zaleca się cotygodniowe oznaczanie pełnej morfologii 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 w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. *compassionate use*), notowano zwiększoną częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów, którzy przyjmowali linezolid przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni. U pacjentów tych częściej konieczne było przetaczanie krwi. Przypadki niedokrwistości, w których konieczne było przetaczanie krwi, opisywano również po wprowadzeniu linezolidu do obrotu, częściej po stosowaniu przez ponad 28 dni.

Po wprowadzeniu linezolidu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niedokrwistości syderoblastycznej. 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 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 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 patogenem lub bez patogenu na początku leczenia (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największa różnica występowała w czasie leczenia i w ciągu 7 dni po jego zakończeniu. Podczas badania więcej pacjentów w grupie przyjmującej linezolid nabyło zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi i zmarło na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych. W związku z powyższym w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid może być stosowany u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi, wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.1). W takich przypadkach konieczne należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka oraz zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią

Przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego obserwowano podczas stosowania prawie każdego przeciwbakteryjnego produktu leczniczego, w tym także linezolidu. Dlatego ważne jest, aby uwzględnić to rozpoznanie u każdego pacjenta, u którego biegunka wystąpi w następstwie podawania

jakiegokolwiek przeciwbakteryjnego produktu leczniczego. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, związane ze stosowaniem antybiotyku, może być konieczne przerwanie leczenia linezolidem i wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Podczas stosowania prawie każdego przeciwbakteryjnego produktu leczniczego, w tym linezolidu, zgłaszano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego oraz biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*. Powikłanie to może przebiegać w postaci od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonych zgonem. Dlatego ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których po zastosowaniu linezolidu wystąpiła ciężka biegunka. Jeśli podejrzewa się i (lub) potwierdzi, że biegunka lub zapalenie jelita grubego są związane ze stosowaniem antybiotyku, zaleca się przerwanie stosowania przeciwbakteryjnego produktu leczniczego, w tym linezolidu, oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. W takiej sytuacji niewskazane 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 hiperwentylacja, 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 czego mogą wystąpić takie działania niepożądane jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość oraz neuropatia (nerwu wzrokowego lub obwodowa). Objawy te występują częściej, jeśli linezolid stosuje się dłużej niż przez 28 dni.

Zespół serotoninowy

W zgłoszeniach spontanicznych zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotonergicznym, w tym przeciwdepresyjnych produktów leczniczych będących selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub buprenorfiny (pojedynczo lub w skojarzeniu z naloksonem). Dlatego jednoczesne podanie linezolidu z serotonergicznymi produktami leczniczymi jest niewskazane (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne.

Należy wówczas dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak: zaburzenia czynności poznawczych, bardzo wysoka gorączka, hiperrefleksja oraz brak koordynacji. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wystąpią, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia jednym lub obydwoma produktami leczniczymi. Po zaprzestaniu podawania serotonergicznych produktów leczniczych mogą wystąpić objawy odstawienia.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

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

Należy doradzać każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia barwnego, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. W takich przypadkach zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeżeli pacjent stosuje produkt leczniczy Linezolid Krka 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 linezolidem należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

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

Drgawki

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

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAOI). Jednak w dawkach stosowanych w leczeniu zakażeń nie wywołuje działania przeciwdepresyjnego. Dostępne są jedynie ograniczone dane, pochodzące z badań nad interakcjami produktów leczniczych i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami i (lub) przyjmujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą hamować MAO. Nie należy wówczas stosować linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrola pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

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

Nadkażenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Zaburzenia płodności

Stosowanie linezolidu prowadziło do przemijającego zmniejszenia płodności i indukowało występowanie nieprawidłowości w morfologii plemników u dorosłych samców szczurów narażonych na działanie linezolidu w stopniu podobnym do występującego u ludzi. Brak danych dotyczących oddziaływania linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

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

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

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 produkty lecznicze, które mogą hamować monoaminooksydazę (MAO). Nie zaleca się wówczas stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potencjalne interakcje prowadzące do podwyższenia ciśnienia krwi

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

Potencjalne interakcje serotonergiczne

U zdrowych ochotników badano interakcje między linezolidem, a deksztrometorfanem. Dekstremetorfan (2 dawki 20 mg podane z przerwą 4 godzin) podawano jednocześnie z linezolidem lub bez niego. U pacjentów otrzymujących linezolid i deksztrometorfan nie obserwowano objawów zespołu serotoninowego (tj. 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 deksztrometorfanu. Objawy ustąpiły po odstawieniu 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Dlatego, nie zaleca się ich jednoczesnego podawania (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne podawanie linezolidu i serotonergicznych produktów leczniczych przedstawiono w punkcie 4.4.

Linezolid należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania buprenorfiny (pojedynczo lub w skojarzeniu z naloksonem), ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Stosowanie z pokarmami stanowiącymi bogate źródło tyraminy

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 można się spodziewać, że podczas stosowania linezolidu nie wystąpią interakcje lekowe związane z aktywnością CYP450.

Ryfampicyna

Wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę linezolidu został przebadany u 16 zdrowych mężczyzn, którym podawano 600 mg linezolidu 2 razy na dobę przez 2,5 dnia lub linezolid wraz z 600 mg ryfampicyny podawanej raz na dobę przez 8 dni. Ryfampicyna zmniejszyła C_{max} oraz AUC linezolidu średnio o odpowiednio 21% [90% CI, 15, 27] i 32% [90% CI, 27, 37]. Mechanizm tej interakcji oraz jej znaczenie kliniczne są nieznanne.

Warfaryna

Jeśli w czasie leczenia linezolidem, po osiągnięciu stężenia stacjonarnego dołączy się podawanie warfaryny, następuje 10% zmniejszenie średnich maksymalnych wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) oraz 5% zmniejszenie pola pod krzywą AUC dla INR. Nie ma

wystarczających danych, aby ustalić znaczenie kliniczne jednoczesnego stosowaniu linezolidu i warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Istnieje potencjalne ryzyko podczas stosowania u ludzi.

Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane zamieszczone w tabeli poniżej występowały z częstością $\geq 0,1\%$ w badaniach klinicznych, przeprowadzonych u ponad 2 000 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

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

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem linezolidu, które doprowadziły do przerwania leczenia były ból głowy, biegunka, nudności i wymioty. Około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowaniem linezolidu.

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

W czasie leczenia linezolidem zaobserwowano poniższe działania niepożądane z następującą częstością występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość 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 jelita grubego, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego*		
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	bezsenność				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), zawroty głowy	drgawki*, niedoczulica, parestezje			zespół serotoninowy**, neuropatia obwodowa*
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie*	zawężenie pola widzenia*		neuropatia nerwu wzrokowego*, zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata wzroku*, zmiany ostrości wzroku*, zmiany widzenia barw*
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne			
Zaburzenia serca		zaburzenia rytmu serca (tachykardia)			
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	przejściowe ataki niedokrwienne, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, miejscowy i uogólniony ból brzucha, zaparcia, niestrawność	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie jamy ustnej, przebarwienie lub	powierzchniowe przebarwienie zębów		

		inne zaburzenia dotyczące języka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątrobowych; zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub fosfatazy alkalicznej	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka	pokrzywka, zapalenie skóry, obfite pocenie się			zaburzenia związane z powstawaniem pęcherzy, np. takie jak opisywane w przypadku zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, 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	gorączka, miejscowy ból	dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu iniekcji, nasilone pragnienie			
Badania diagnostyczne	<u>Biochemia</u> zwiększenie stężenia LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub glukozy po posiłku. Zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albuminy, sodu lub wapnia. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia potasu lub wodorowęglanów. <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby neutrofilii lub eozynofili. Zwiększenie stężenia	<u>Biochemia</u> Zwiększenie stężenia sodu lub wapnia. Zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków. <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby retikulocytów. Zmniejszenie liczby neutrofilii.			

	hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby erytrocytów. Zwiększenie lub zmniejszenie ilości płytek krwi lub krwinek białych.				
--	--	--	--	--	--

* 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 kontrolowanych badaniach klinicznych, w których linezolid podawano przez maksymalnie 28 dni u 2 % pacjentów wystąpiła niedokrwistość. W badaniach obejmujących podawanie linezolidu w wyjątkowych przypadkach 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 do 28 dni i u 12,3% (53/430) pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 28 dni. Ciężka, związana ze stosowaniem linezolidu, niedokrwistość powodująca konieczność przetoczenia krwi, wystąpiła u 9% (3/33) pacjentów leczonych przez okres do 28 dni i u 15% (8/53) pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 28 dni.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane w badaniach klinicznych, w których udział wzięło ponad 500 pacjentów w wieku od urodzenia do 17 lat nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa linezolidu w populacji dzieci i młodzieży różnił się od obserwowanego 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

Brak specyficznego antidotum.

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania linezolidu. Mimo to, poniżej podane informacje mogą być użyteczne w postępowaniu po przedawkowaniu:

Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego czynności życiowe i utrzymywanie przesączania kłębuszkowego. Około 30% dawki linezolidu jest usuwane z organizmu w ciągu 3-godzinnej hemodializy; brak natomiast danych dotyczących usuwania linezolidu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemoperfuzji. Dwa główne metabolity linezolidu są również w pewnym stopniu usuwane przez hemodializę.

Objawami toksyczności linezolidu, obserwowanymi u szczurów po podawaniu dawek 3000 mg/kg

mc. na dobę, było zmniejszenie aktywności i ataksja, a u psów po dawkach 2000 mg/kg mc. na dobę występowały wymioty i drżenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XX08.

Mechanizm działania

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

Efekt poantybiotyczny (ang. *postantibiotic effect*, PAE) linezolidu 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 leczniczego, był czas, w którym stężenia linezolidu w osoczu przekraczały wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC) drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

Stężenia graniczne

Stężenie graniczne MIC ustalone przez Europejski Komitet ds. Badania Wrażliwości na Leki Przeciwdrobnoustrojowe (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) dla gronkowców i enterokoków to wrażliwe ≤ 4 mg/l i odporne >4 mg/l. W przypadku paciorkowców (w tym *S. pneumoniae*) stężenia graniczne to odporne ≤ 2 mg/l i odporne >4 mg/l. Stężenia graniczne MIC nieswoiste dla gatunku to wrażliwe ≤ 2 mg/l i odporne >4 mg/l. Stężenia graniczne nieswoiste dla gatunku ustalono głównie na podstawie danych dotyczących PK/PD i niezależnych dystrybucji MIC dla poszczególnych gatunków. Są one przeznaczone do stosowania wyłącznie w przypadku drobnoustrojów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych. Nie wolno wykorzystywać ich w przypadku 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:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Drobnoustroje odporne

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.

*Skuteczność kliniczną wykazano w stosunku do szczepów wrażliwych, które 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 odporne na inne antybiotyki z jednej lub z kilku grup.

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

Podobnie jak udokumentowano to w przypadku innych antybiotyków, po stosowaniu linezolidu u pacjentów z trudnymi do wyleczenia zakażeniami i (lub) przez dłuższy czas, obserwowano zmniejszanie się wrażliwości. Stwierdzano oporność na linezolid enterokoków, *Staphylococcus aureus* i gronkowców koagulazo-ujemnych. Na ogół wiązała się ona z wydłużonym okresem leczenia i obecnością materiałów protetycznych lub niedrenowanych ropni. W przypadku występowania w szpitalu mikroorganizmów opornych na antybiotyki konieczne jest podkreślanie zasad ograniczania zakażeń.

Dane 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 podejrzewanej 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Linezolid Krka 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} oraz odchylenie standardowe (OS) 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 zapalnymi 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 nieznaczające, 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 u pacjentów 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): Brak 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 linezolid 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 linezolid 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 linezolidu 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 65 lat i starszych.

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 linezolidu w osoczu jest w przybliżeniu podobne do stężenia, które może występować u ludzi. U zwierząt w okresie dojrzałości płciowej 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 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 utrwalonych 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 linezolidu i brak genotoksyczności w standardowym zestawie badań.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hydroksypropyloceluloza (typ EF)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 3 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 20 lub 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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22832

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.02.2022