

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linezolid Kalceks, 2 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera 2 mg linezolidu.

Każdy worek infuzyjny o pojemności 300 mL zawiera 600 mg linezolidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 300 mL zawiera około 12 g glukozy oraz 114 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do żółtawego roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek, o pH od 4,4 do 5,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Szpitalne zapalenie płuc
- Pozaszpitalne zapalenie płuc

Linezolid jest wskazany u dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, w których znanym lub podejrzanym czynnikiem chorobotwórczym są bakterie Gram-dodatnie. Aby ustalić, czy linezolid to odpowiedni sposób leczenia, należy uwzględnić wyniki badań mikrobiologicznych lub informacje na temat częstości występowania oporności bakterii Gram-dodatnich na produkty lecznicze przeciwbakteryjne (informacje o odpowiednich drobnoustrojach patrz punkt 5.1).

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne musi zostać jednocześnie wdrożone odpowiednie leczenie przeciwko tym bakteriom.

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

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

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-ujemne. Linezolid może być stosowany u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem drobnoustrojami Gram-ujemnymi,

wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4). W takim przypadku musi zostać rozpoczęte jednoczesne leczenie przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym.

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

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Linezolid w postaci roztworu do infuzji można stosować jako leczenie początkowe.

U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem podawanym pozajelitowo można dokonać zamiany na doustną postać leku, jeśli zamiana taka będzie uzasadniona klinicznie. W takiej sytuacji nie ma konieczności modyfikacji dawki, ponieważ dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych

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

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia są zgodne z tymi, które stosowano podczas badań klinicznych. W niektórych rodzajach zakażeń może wystarczać stosowanie leku przez krótszy czas, jednak brak jest danych z badań klinicznych na ten temat.

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

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

Zalecenia dotyczące dawkowania roztworu do infuzji są następujące:

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Nie ma konieczności modyfikacji dawki. 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 nerek lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek.

Dlatego też u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek poddawanych dializie, linezolid należy stosować ze szczególną ostrożnością i jedynie w przypadkach, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

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

Niewydolność 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

Podanie dożylnie.

Zalecane dawki linezolidu należy podawać dożylnie dwa razy na dobę.

Roztwór do infuzji należy podawać przez okres 30 do 120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących jakiegokolwiek produkty lecznicze hamujące monoaminooksydazy typu A lub B (np. fenzynę, izokarboksazyd, selegilinę, moklobemid) ani w ciągu dwóch tygodni od przyjęcia takiego produktu leczniczego.

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

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

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego i dlatego należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem i w trakcie podawania (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

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

Trombocytopenia może częściej występować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od dializy, oraz u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby. Dlatego liczbę krwinek należy ściśle monitorować:

- u pacjentów z występującą uprzednio niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią;
- u pacjentów, którzy przyjmują równocześnie leki mogące zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub wpływać na liczbę lub czynność płytek krwi;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby;
- u pacjentów, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż 10-14 dni.

Linezolid należy podawać tym pacjentom tylko wtedy, jeśli możliwe jest ściśle monitorowanie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

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

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

W badaniach obejmujących podawanie linezolidu w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem go do obrotu, notowano zwiększoną częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów, którzy przyjmowali linezolid przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni. U pacjentów tych częściej konieczne było przetaczanie krwi. Przypadki niedokrwistości, w których konieczne było przetaczanie krwi, zgłaszano również po wprowadzeniu linezolidu do obrotu, częściej u pacjentów otrzymujących linezolid dłużej niż 28 dni.

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

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

W otwartym badaniu klinicznym u ciężko chorych pacjentów z zakażeniami związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych, obserwowano większą umieralność wśród pacjentów przyjmujących linezolid niż wśród pacjentów leczonych wankomycyną, dikloksacyliną lub oksacyliną [78/363 (21,5%) do 58/363 (16,0%)]. Głównym czynnikiem wpływającym na umieralność było występowanie zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi na początku leczenia. Współczynniki umieralności były podobne u pacjentów z zakażeniem wywołanym wyłącznie przez bakterie Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96; 95% przedział ufności: 0,58-1,59), ale były istotnie większe ($p=0,0162$) w grupie pacjentów przyjmujących linezolid u pacjentów z dowolnym innym patogenem lub bez patogenu na początku leczenia (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największa różnica występowała w czasie leczenia i w ciągu 7 dni po jego zakończeniu. Podczas badania więcej pacjentów w grupie przyjmującej linezolid nabyło zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi i zmarło na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych.

W związku z powyższym w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid może być stosowany u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi, wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.1). W takich okolicznościach trzeba rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko organizmom Gram-ujemnym.

Biegunka związana z antybiotykami oraz zapalenie okrężnicy

Przypadki biegunki związanej z antybiotykami i zapalenia okrężnicy związanego z antybiotykami, w tym rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy oraz biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* zgłaszano podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym także linezolidu. Powikłanie to może przebiegać w postaci od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Dlatego ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których podczas lub po zastosowaniu linezolidu wystąpiła ciężka biegunka. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że biegunka lub zapalenie okrężnicy są związane ze stosowaniem antybiotyku, zaleca się przerwanie stosowania leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa

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

Zaburzenia czynności mitochondriów

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

Zespół serotoninowy

W spontanicznych zgłoszeniach występował zespół serotoninowy, związany z jednoczesnym podaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym leków przeciwdepresyjnych będących selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), i opioidów (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podanie linezolidu z lekami serotoninergicznymi jest niewskazane (patrz punkt 4.3), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wówczas dokładnie monitorować pacjentów, czy nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak zaburzenia czynności poznawczych, bardzo wysoka gorączka, hiperrefleksja i brak koordynacji. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wystąpią, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia jednym lub obydwojema produktami leczniczymi; po zaprzestaniu podawania leków serotoninergicznych mogą wystąpić objawy z odstawienia.

Rabdomioliza

Zgłaszano przypadki rabdomiolizy związane ze stosowaniem linezolidu. Linezolid należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy. W przypadku zaobserwowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych rabdomiolizy, należy przerwać podawanie linezolidu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

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

U niektórych pacjentów leczonych linezolidem obserwowano przypadki hiponatremii i (lub) zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). U pacjentów, u których występuje ryzyko hiponatremii, na przykład u pacjentów w podeszłym wieku lub przyjmujących leki,

które mogą zmniejszać stężenie sodu we krwi (np. tiazydowe leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd), zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

U pacjentów leczonych linezolidem stwierdzano przypadki neuropatii obwodowej, jak również neuropatię nerwu wzrokowego i zapalenie nerwu wzrokowego czasem postępujące 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 bezzwłoczną ocenę i w razie konieczności skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeżeli pacjent stosuje linezolid 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 uzależnić od potencjalnego ryzyka.

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

Drgawki

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

Inhibitory monoaminooksydazy

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

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

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

Nadkażenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Zaburzenia płodności

Linezolid odwracalnie zmniejszał płodność i indukował nieprawidłową morfologię plemników u dorosłych samców szczurów przy poziomach ekspozycji w przybliżeniu równych poziomom spodziewanym u ludzi; możliwy wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Badania kliniczne

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

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

Substancje pomocnicze

Glukoza

Produkt zawiera około 12 g glukozy na dawkę (300 mL). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 114 mg sodu na dawkę (300 mL), co odpowiada 5,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

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

Interakcje mogące zwiększyć ciśnienie krwi

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

Potencjalne interakcje serotoninerdyczne

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

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

Podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego w trakcie jednoczesnego stosowania linezolidu oraz leków serotoninerdycznych, w tym przeciwdepresyjnych, takich jak

selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i opioidów. Dlatego, nie zaleca się ich jednoczesnego podawania (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne podawanie linezolidu i produktów serotonergicznym zostało opisane w punkcie 4.4.

Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę

Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia u pacjentów otrzymujących razem linezolid i dawkę tyraminy mniejszą niż 100 mg. Świadczy to o tym, że należy jedynie unikać spożywania nadmiernych ilości pokarmów i napojów o dużej zawartości tyraminy (np. dojrziałych serów, wyciągów z drożdży, niedestylowanych napojów alkoholowych i produktów uzyskiwanych z fermentacji nasion soi, takich jak sos sojowy).

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Linezolid nie jest w wykrywalnym stopniu metabolizowany przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP) i nie hamuje aktywności żadnego z ludzkich izoenzymów CYP o znaczeniu klinicznym (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Podobnie linezolid nie indukuje izoenzymów cytochromu P450 u szczurów. Dlatego można się spodziewać, że podczas stosowania linezolidu nie wystąpią interakcje z innymi lekami, związane z CYP450.

Ryfampicyna

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

Warfaryna

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania linezolidu u kobiet w okresie ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Występuje potencjalne ryzyko podczas stosowania leku u ludzi. Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, tj. tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zamieszczone w tabeli poniżej występowały z częstością określoną w badaniach klinicznych, przeprowadzonych u ponad 6 000 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (8,9%), nudności (6,9%), wymioty (4,3%) oraz ból głowy (4,2%).

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

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu linezolidu do obrotu umieszczono w tabeli.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	związane ze stosowaniem antybiotyków zapalenie okrężnicy, w tym rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy*, zapalenie pochwy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia*, niedokrwistość*†	pancytopenia*, leukopenia*, neutropenia, eozynofilia	niedokrwistość syderoblastyczna*	zahamowanie czynności szpiku*
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia, hipoglikemia	kwasica mleczanowa*	
Zaburzenia psychiczne	bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), zawroty głowy	drgawki*, neuropatia obwodowa*, niedoczulica, parastezje		zespół serotoninowy**
Zaburzenia oka		neuropatia nerwu wzrokowego*, niewyraźne widzenie*	zmiany pola widzenia*	zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata wzroku*, zmiany ostrości

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
				wzroku*, zmiany 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, 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 inne zaburzenia dotyczące języka	powierzchniowe przebarwienie zębów, objaw czarnego włochatego 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	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, pęcherzowe zapalenie skóry, zapalenie skóry, obfite pocenie się	toksyczna nekroliza naskórka#, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością	łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			rabdomioliza*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia azotu moczniowego (ang. blood urea nitrogen, BUN)	niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, wielomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia pochwy i sromu		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, miejscowy ból	dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, 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. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby erytrocytów. Zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek krwi lub krwinek białych.	<u>Biochemia</u> Zwiększenie stężenia sodu lub wapnia. Zmniejszenie stężenia glukozy nie na czczo. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków. <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby retikulocytów. Zmniejszenie liczby neutrofilii.		

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5

Częstość występowania oszacowano z zastosowaniem „reguły trzech” (ang. the rule of 3)

† Patrz poniżej

Następujące niepożądane reakcje na linezolid rzadko uznano za ciężkie: 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, odsetek pacjentów u których rozwinęła się niedokrwistość podczas przyjmowania linezolidu przez okres do 28 dni wynosił 2,5% (33/1326), w porównaniu z 12,3% (53/430) w przypadku leczenia 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 stosowania, pochodzące z badań klinicznych u dzieci, uzyskane w grupie ponad 500 pacjentów (w wieku od urodzenia do 17 lat) nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania. Mimo to, poniżej podane informacje mogą być użyteczne:

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Ogólne właściwości

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

Efekt poantybiotyczny (ang. postantibiotic effect, PAE) linezolidu na *Staphylococcus aureus*, oceniany *in vitro* utrzymuje się około 2 godzin. Na modelach zwierzęcych PAE linezolidu *in vivo* utrzymywał się 3,6 i 3,9 godzin odpowiednio dla *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. W badaniach prowadzonych na zwierzętach podstawowym parametrem farmakodynamicznym, mającym znaczenie dla skuteczności leku, był czas, w którym stężenia linezolidu w osoczu przekraczały wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla linezolidu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Wrażliwość

Częstość występowania nabytej oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie dla poszczególnych szczepów. Dostęp do lokalnych informacji o oporności jest pożądany, zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne rozpowszechnienie oporności jest na tyle duże, że przydatność produktu w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń wydaje się wątpliwa.

Kategoria

Drobnoustroje wrażliwe

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:

Enterococcus faecalis
*Enterococcus faecium**
*Staphylococcus aureus**
Gronkowce koagulazo-ujemne
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Paciorkowce grupy C
Paciorkowce grupy G

Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus spp.

Drobnoustroje odporne

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp.
Enterobacteriaceae
Pseudomonas spp.

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

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

Oporność

Oporność krzyżowa

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

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

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

Informacje z badań klinicznych

Badania u dzieci

W otwartym badaniu klinicznym, skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 h) została porównana ze skutecznością wankomycyny (10 do 15 mg/kg mc. co 6 do 24 h) w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie szczepy o potwierdzonej lub przypuszczalnej oporności (w tym szpitalne zapalenie płuc, powikłane zakażenia skóry, bakteriemia związana ze stosowaniem cewników, bakteriemia nieznanego pochodzenia oraz inne zakażenia) u dzieci w wieku od urodzenia do 11 lat. Odsetek wyzdrowień (95% CI: -4,9, 14,6) w badanej populacji wynosił odpowiednio 89,3% (134/150) podczas leczenia linezolidem oraz 84,5% (60/71) podczas leczenia wankomycyną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Średnie wartości C_{max} 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} oraz C_{min} po podaniu doustnym linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę wynoszą odpowiednio 21,2 [5,8] mg/L i 6,15 [2,94] mg/L. Stan stacjonarny ustala się do drugiego dnia podawania leku.

Dystrybucja

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

Stężenia linezolidu w różnych płynach ustrojowych oznaczano po podaniu wielokrotnym u ograniczonej liczby ochotników. Stosunek stężeń linezolidu w ślinie i w pocie do stężenia w osoczu wynosił odpowiednio 1,2:1,0 i 0,55:1,0. Stosunek stężeń linezolidu w płynie nabłonka wyściółkowego i komórek pęcherzyków płucnych do stężenia w osoczu, wyznaczony na podstawie wartości C_{max} w stanie stacjonarnym, wynosił odpowiednio 4,5:1,0 i 0,15:1,0. W małym badaniu wykonanym u pacjentów z założonymi zastawkami komorowo-otrzewnowymi i z zasadniczo niezmiennymi zapalnie oponami mózgowo-rdzeniowymi, stosunek stężenia linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu, przy porównaniu wartości C_{max} po podaniu wielokrotnym, wynosił 0,7:1,0.

Metabolizm

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

Eliminacja

W stanie stacjonarnym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek linezolid wydalą się z moczem głównie w postaci metabolitu PNU-142586 (40%), leku macierzystego (30%) i metabolitu PNU-142300 (10%). W kale lek macierzysty praktycznie nie występuje, a metabolity PNU-142586 i PNU-142300 występują w ilościach odpowiadających około 6% i 3% dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 5–7 godzin.

Na klirens pozanerkowy przypada około 65% całkowitego klirensu linezolidu. W miarę zwiększania dawki obserwuje się nieznaczną nieliniowość klirensu. Wydaje się, że zjawisko to jest spowodowane zmniejszeniem nerkowego i pozanerkowego klirensu linezolidu przy większych stężeniach leku. Te różnice w klirensie są jednak nieznaczne i nie wpływają na okres półtrwania w fazie eliminacji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Z ograniczonych danych wynika, że farmakokinetyka linezolidu, PNU-142300 i PNU-142586 nie zmienia się u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (tj. stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh). Farmakokinetyka linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością

wątroby (tj. stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) nie była oceniana. Jednak ze względu na fakt, iż linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpłyną znacząco na jego metabolizm (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku <18 lat)

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

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

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 szybko zwiększa się w tym okresie.

Farmakokinetyka linezolidu u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) po podaniu dawki 600 mg był 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

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

Pacjenci płci żeńskiej

U kobiet objętość dystrybucji jest nieco mniejsza niż u mężczyzn, a średni klirens, po uwzględnieniu masy ciała, jest mniejszy o około 20%. Stężenia leku w osoczu są tym samym nieco większe u kobiet, co może częściowo wynikać z różnic w masie ciała. Niemniej jednak, z uwagi na to, iż średni okres półtrwania linezolidu nie różni się znacząco u mężczyzn i u kobiet, można się spodziewać, że stężenia linezolidu w osoczu u kobiet nie będą znacząco się zwiększały powyżej stężeń dobrze tolerowanych i dlatego nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu u kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linezolid zmniejszał płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie leku w osoczu jest w przybliżeniu równe stężeniu, które może występować u ludzi. U dojrzałych płciowo zwierząt działanie to było przemijające. Jednak działanie to nie ustępowało, jeśli młode szczury otrzymywały linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. 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, przy poziomach narażenia, odpowiednio, 4 razy większych lub porównywalnych do tych, które występują 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 szczurów zanotowano niewielkie działanie toksyczne przy stężeniach linezolidu mniejszych niż spodziewane u ludzi. Obserwowano lekkie toksyczne działania na płód, objawiające się zmniejszeniem przyrostu masy ciała, zmniejszeniem stopnia kostnienia mostka, zmniejszeniem przeżywalności potomstwa i lekkim opóźnieniem dojrzewania. Po skojarzeniu takiego potomstwa w nowym pokoleniu obserwowano przemijające, zależne od dawki, zwiększenie częstości przedimplantacyjnej utraty zarodków i zmniejszoną płodność.

U królików zmniejszenie płodowej masy ciała występowało jedynie w przypadku działania toksycznego u matek (objawy kliniczne, zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożywanego pokarmu) przy niskim poziomie narażenia, wynoszącym 0,06 narażenia u ludzi przewidywanego na podstawie AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

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

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 okresowej autopsji 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.

Linezolid powoduje odwracalne zahamowanie czynności szpiku u szczurów i psów.

Dane przedkliniczne 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 (lub) onkogenności ze względu na krótki czas podawania linezolidu i brak genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna

Sodu cytrynian

Kwas cytrynowy

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy dodawać do roztworu innych substancji. Jeżeli linezolid ma być podawany jednocześnie z innymi lekami, to każdy z leków należy podawać osobno, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jego stosowania. Jeżeli przez to samo dojście dożylnie mają być naprzemiennie podawane roztwory linezolidu i innych leków, to każdorazowo, przed podaniem linezolidu i po jego podaniu, należy je przepłukać roztworem zachowującym zgodność z roztworem do infuzji (patrz punkt 6.6).

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

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata

Po otwarciu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C oraz w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda otwierania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać do momentu użycia w oryginalnym opakowaniu (w osłonie i w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

300 mL roztworu w jednorazowym, gotowym do użycia, wolnym od PVC worku infuzyjnym wykonanym z wielowarstwowej folii poliolefinowej z poliizoprenowym plastikowym portem i poliwęglanowym łącznikiem typu twist-off. Worki są zgrzewane wewnątrz osłony z folii laminowanej (poliester/polipropylen/aluminium). Worki są pakowane w pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania: 1 lub 10 worków infuzyjnych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko do jednorazowego użycia.

Zdjąć osłonę bezpośrednio przed podaniem produktu, sprawdzić, czy nie ma drobnych nieszczelności, mocno ściskając worek. Jeżeli worek przecieka, nie stosować produktu, ponieważ może nie być jałowy.

Przed podaniem produktu leczniczego należy obejrzeć. Roztwór można podawać wyłącznie wówczas, gdy jest klarowny i nie zawiera cząstek stałych.

Nie stosować worków w połączeniu szeregowym. Niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć. Nie podłączać worków z częściowo zużyta zawartością.

Linezolid Kalceks, roztwór do infuzji, wykazuje zgodność z następującymi roztworami:

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29461

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 stycznia 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26/03/2026