CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilizolen, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 2 mg linezolidu. Worki infuzyjne wypełnione 300 ml zawierają 600 mg linezolidu.

Produkt leczniczy zawiera 1,67 mmol (czyli 115 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.
Izotoniczny, klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpitalne zapalenie płuc
Pozaszpitalne zapalenie płuc

Produkt leczniczy Dilizolen jest wskazany u pacjentów dorosłych w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, w którym znanym lub podejrzewanym czynnikiem chorobotwórczym są wrażliwe bakterie Gram-dodatnie. Przed podjęciem decyzji, o rozpoczęciu terapii produktem leczniczym Dilizolen, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych lub informacje o liczbie przypadków występowania oporności na inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń spowodowanych przez bakterie Gram-dodatnie, (informacje o odpowiednich drobnoustrojach, patrz punkt 5.1).

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. W razie stwierdzenia lub podejrzenia zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne należy jednocześnie rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwko tym bakteriom.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.4)

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

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

Leczenie linezolidem należy rozpoczynać tylko w warunkach szpitalnych, po konsultacji z odpowiednim specjalistą, takim jak mikrobiolog lub specjalista chorób zakaźnych.

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Leczenie można rozpocząć linezolidem w postaci roztworu do infuzji, tabletek powlekanych lub zawiesiny doustnej.

U pacjentów, u których leczenie rozpoczęto produktem leczniczym podawanym pozajelitowo, można zamienić terapię stosując doustną postać, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.
W razie zmiany drogi podawania nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, ponieważ dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%.

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych:
Czas trwania leczenia zależy od rodzaju drobnoustroju chorobotwórczego, lokalizacji i nasilenia 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 wystarczyć stosowanie leku przez krótszy czas, jednak nie było to oceniane w badaniach klinicznych.

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

W zakażeniach ze współistniejącą bakteriemią nie jest konieczne zwiększanie dawki ani wydłużanie czasu leczenia.

Zalecane dawkowanie roztworu do infuzji i tabletek/granulek do sporządzania zawiesiny doustnej jest takie samo i przedstawia się następująco:

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

Dzieci i młodzież:
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku:
Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Niewydolność nerek:
Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ciężka niewydolność nerek (tzn. klirens kreatyniny <30 ml/min):
Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Ze względu na nieustalone znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji (do 10 razy większej) na oddziaływanie dwóch głównych metabolitów linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zachować szczególną ostrożność stosując linezolid u tych pacjentów i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Ponieważ około 30% dawki linezolidu zostaje usunięte z organizmu w ciągu 3 godzin hemodializy, u pacjentów dializowanych, linezolid należy podawać po dializach. Hemodializa częściowo usuwa z

organizmu główne metabolity linezolidu, jednak ich stężenia są nadal znacznie większe po dializach niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub u pacjentów z niewielką albo umiarkowaną niewydolnością nerek.
Z tego względu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek poddawanych dializie, należy zachować szczególną ostrożność stosując linezolid i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Do chwili obecnej brak danych dotyczących stosowania linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej lub innemu leczeniu niewydolności nerek (innemu niż hemodializa).

Niewydolność wątroby:
Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych zaleca się, aby linezolid stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania
Zalecane dawki linezolidu podaje się dożylnie dwa razy na dobę.

Droga podania: Podanie dożylne.
Roztwór podaje się w infuzji przez 30 do 120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

Linezolidu nie należy stosować jednocześnie z jakimikolwiek inhibitorami monoaminooksydazy typu A lub B (np. fenelzyna, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid) ani przez dwa tygodnie po zakończeniu ich przyjmowania.

Linezolidu nie należy podawać pacjentom z następującymi chorobami podstawowymi lub jednocześnie z następującymi lekami, chyba że jest możliwość ścisłej obserwacji pacjenta i monitorowania ciśnienia tętniczego krwi:
- Pacjenci z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, zaburzeniami schizoafektywnymi, ostrymi stanami dezorientacji.
- Pacjenci przyjmujący jakikolwiek z następujących leków: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.4), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT_1 (tryptany), leki o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym adrenergiczne leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina), aminy presyjne (np. adrenalina/epinefryna i noradrenalina/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 matki i dlatego należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem oraz na cały okres podawania leku (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku
U pacjentów otrzymujących linezolid obserwowano zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i trombocytopenię). W przypadkach, w których znane są wyniki leczenia, po zakończeniu stosowania linezolidu zmienione wyniki badań krwi powracały do wartości sprzed leczenia. Występowanie takich objawów ma, jak się wydaje, 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 dializowani, czy nie są poddawani dializie, oraz u pacjentów z

umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby. Dlatego parametry morfologii krwi należy ściśle kontrolować: u pacjentów z występującą uprzednio niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią, u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie leki mogące zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub wpływać na liczbę lub czynność płytek krwi, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby oraz u pacjentów, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż 10–14 dni. Linezolid należy podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwe jest ścisłe monitorowanie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.

Jeśli podczas leczenia linezolidem wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, leczenie należy przerwać, chyba że podawanie leku jest absolutnie konieczne. W takim przypadku należy szczególnie uważnie monitorować 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 programach obejmujących podawanie leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem go do obrotu, przypadki ciężkiej niedokrwistości częściej zgłaszano u pacjentów otrzymujących linezolid dłużej niż przez maksymalny zalecany okres 28 dni. U pacjentów tych częściej konieczne było przetaczanie krwi. Niedokrwistość, w której konieczne było przetaczanie krwi, zgłaszano również po wprowadzeniu linezolidu do obrotu, częściej u pacjentów otrzymujących linezolid dłużej niż 28 dni.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano niedokrwistość syderoblastyczną. Pierwsze objawy obserwowano, gdy większość pacjentów otrzymywała linezolid 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 z udziałem ciężko chorych pacjentów z zakażeniami związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych, obserwowano większą umieralność wśród pacjentów przyjmujących linezolid niż wśród pacjentów leczonych wankomycyną, dikloksacyliną lub oksacyliną [78/363 (21,5%) 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 tylko przez bakterie Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96; 95% przedział ufności: 0,58–1,59), ale były istotnie większe (p=0,0162) w grupie przyjmującej 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 zakończeniu przyjmowania badanego leku. Podczas badania więcej pacjentów w grupie przyjmującej linezolid nabyło zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi i zmarło na skutek zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne i zakażeń mieszanych. Z tego względu w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzewanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi tylko wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.1). W takich przypadkach konieczne jest jednoczesne rozpoczęcie leczenia przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

Biegunka związana z antybiotykami oraz zapalenie okrężnicy
Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, zgłaszano występowanie biegunki i zapalenia okrężnicy związanych ze stosowaniem antybiotyku, w tym rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy i biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*, których nasilenie może być od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Dlatego ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których po zastosowaniu linezolidu wystąpiła ciężka biegunka. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że biegunka lub zapalenie okrężnicy związane jest ze stosowaniem antybiotyku, należy przerwać stosowanie leków przeciwbakteryjnych, w tym linezolidu, oraz niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Kwasica mleczanowa
Podczas stosowania linezolidu zgłaszano kwasicę mleczanową. U pacjentów, u których podczas przyjmowania linezolidu pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, małe stężenie wodorowęglanów lub hiperwentylacja, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści z dalszego stosowania linezolidu do ryzyka.

Zaburzenia czynności mitochondriów
Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych, w wyniku czego mogą wystąpić takie działania niepożądane jak kwasica metaboliczna, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego lub obwodowa); działania takie występują częściej, jeśli lek stosuje się dłużej niż 28 dni.

Zespół serotoninowy
Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego po jednoczesnym podaniu linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym produktów leczniczych przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) i opioidy (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie linezolidu z produktami leczniczymi serotoninergicznymi jest przeciwwskazane (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 wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia jednym lub obydwoma produktami leczniczymi. Po przerwaniu podawania produktu leczniczego serotoninergicznego mogą wystąpić objawy odstawienia.

Rabdomioliza
Zgłaszano przypadki rabdomiolizy związane ze stosowaniem linezolidu. Należy zachować ostrożność stosując linezolid 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 zgłaszano neuropatię obwodową, jak również neuropatię nerwu wzrokowego i zapalenie nerwu wzrokowego, czasami prowadzącego do utraty wzroku; zgłoszenia te dotyczyły przede wszystkim pacjentów, którzy przyjmowali linezolid dłużej niż maksymalnie zalecane 28 dni.

Należy poinformować każdego pacjenta, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Jeśli zaburzenia wystąpią, zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeśli pacjent stosuje produkt leczniczy Dilizolen dłużej niż maksymalnie zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku. Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, leczenie produktem leczniczym Dilizolen należy kontynuować po ocenie możliwego ryzyka.

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

Drgawki

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Dilizolen zgłaszano występowanie drgawek. W większości tych przypadków stwierdzano występowanie napadów drgawek w przeszłości lub czynniki ryzyka. Należy zalecić pacjentom, że powinni poinformować lekarza jeśli w przeszłości występowały u nich drgawki.

Inhibitory monoaminooksydazy
Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO). Jednak w dawkach stosowanych w leczeniu przeciwbakteryjnym nie działa przeciwdepresyjnie. Dostępne są bardzo ograniczone dane, pochodzące z badań nad interakcjami leków i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami podstawowymi i (lub) przyjmujących jednocześnie leki, które mogą hamować MAO. Nie zaleca się stosować linezolidu w takich sytuacjach, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i monitorowanie pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.5).
Stosowanie z pokarmami bogatymi w tyraminę
Należy poinformować pacjenta, że konieczne jest ograniczenie spożywania pokarmów bogatych w tyraminę (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

Badania kliniczne
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu podawanego dłużej niż 28 dni.

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

Substancje pomocnicze

Glukoza
Każdy ml roztworu zawiera 45,7 mg glukozy (tzn. 13,7 g w 300 ml roztworu). Zawartość glukozy należy uwzględnić u pacjentów z cukrzycą lub z innymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją glukozy.

Sód
Każdy ml roztworu zawiera również 0,38 mg sodu (tzn. 114 mg w 300 ml roztworu). Zawartość sodu należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących jego zawartość w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO). Dostępne są bardzo ograniczone dane z badań interakcji leków i bezpieczeństwa stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą hamować MAO. Dlatego nie zaleca się wówczas stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i monitorowanie pacjenta (patrz punkty 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 wzrostu 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. Zalecane jest stopniowe dostosowywanie dawki leków działających wazopresyjnie, w tym leków działających na receptory dopaminergiczne, podczas ich jednoczesnego podawania z linezolidem.

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

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

Podczas badań klinicznych zgłaszano zespół serotoninowy w trakcie jednoczesnego stosowania linezolidu z lekami serotoninergicznymi, w tym lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i opioidami. Z tego powodu przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie (patrz punkt 4.3). Postępowanie z pacjentami, u których niezbędne jest jednoczesne podawanie linezolidu i leków serotoninergicznych, jest opisane w punkcie 4.4.

Stosowanie pokarmów bogatych w tyraminę
Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów otrzymujących zarówno linezolid i dawkę tyraminy mniejszą niż 100 mg. Wskazuje to, 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).

Leki 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). Linezolid nie indukuje również 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 właściwości farmakokinetyczne linezolidu oceniono u 16 zdrowych mężczyzn, którym podawano linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę przez 2,5 dnia lub linezolid z ryfampicyną w dawce 600 mg podawaną 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, włączy się podawanie warfaryny, następuję zmniejszenie średniej maksymalnej wartości INR o 10% (ang. international normalized ratio,

międzynarodowy współczynnik znormalizowany) oraz zmniejszenie pola pod krzywą AUC dla INR o 5%. Brak wystarczających danych, aby ustalić znaczenie kliniczne jednoczesnego stosowania warfaryny i linezolidu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane dotyczące stosowania linezolidu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Występuje ryzyko podczas stosowania leku u ludzi.

Linezolidu nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, na przykład, jeśli możliwe korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią
Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki i dlatego należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem oraz na cały okres leczenia linezolidem.

Wpływ na płodność
W badaniach na zwierzętach wykazano, że linezolid zmniejsza płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, których częstość występowania określono na podstawie oceny przyczynowo-skutkowej uzyskanej w badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem ponad 6 000 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali linezolid w zalecanych dawkach przez okres nie dłuższy niż 28 dni.

Najczęściej zgłaszano biegunkę (8,9%), nudności (6,9%), wymioty (4,3%) oraz ból głowy (4,2%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku, prowadzącymi do przerwania jego stosowania były ból głowy, biegunka, nudności i wymioty. Około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i	kandydoza,	poantybiotykowe			

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
zarażenia pasożytnicze	kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, zakażenia grzybicze	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 kostnego*
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia hipoglikemia	kwasica mleczanowa*		
Zaburzenia psychiczne	bezsenność				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), zawroty głowy	drgawki*, neuropatia obwodowa*, niedoczulica, parestezje			zespół serotoninowy**
Zaburzenia oka		neuropatia nerwu wzrokowego*, niewyraźne widzenie*	zmiana pola widzenia*		zapalenie nerwu wzrokowego*, utrata widzenia*, zmiana ostrości widzenia*, zmiana widzenia kolorów*
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne			
Zaburzenia serca		zaburzenia rytmu serca (tachykardia)			
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	przemijające napady niedokrwienne, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, umiejscowiony lub ogólny ból brzucha,	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie żołądka, suchość w ustach, zapalenie języka,	powierzchniowa zmiana zabarwienia zębów objaw czarnego		

Klasyfikacja układów i narządów	**Często (≥1/100 do <1/10)**	**Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)**	**Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
	zaparcie, niestrawność	luźne stolce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia i zmiany w obrębie języka	włochatego języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidło-we wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub fosfatazy zasadowej	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, pęcherzowe choroby skóry, zapalenie skóry, obfite pocenie się	toksyczne martwicze oddzielanie naskórka[#], zespół Stevensa-Johnsona[#], zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwoś cią		łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			rabdomioliza[*]		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia azotu mocznikowe-go	niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, wielomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		dolegliwości dotyczące pochwy i sromu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, ból umiejscowio-ny	dreszcze, uczucie zmęczenia, ból w miejscu podania, zwiększone pragnienie			
Badania diagnostyczne	<u>Biochemia</u> Zwiększenie	<u>Biochemia</u> Zwiększenie stężenia			

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku. Zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu lub wapnia. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia potasu lub wodorowęgla-nów. <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby neutrofilów lub eozynofilów. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych. Zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek lub liczby krwinek białych.	sodu lub wapnia. Zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku. Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków. <u>Hematologia</u> Zwiększenie liczby retikulocytów. Zmniejszenie liczby neutrofilów.			

* Patrz punkt 4.4.

** Patrz punkty 4.3 i 4.5

[#] Częstość występowania działań niepożądanych oszacowano z zastosowaniem „reguły trzech" Hanley'a (ang. *rule of three*)

[†] Patrz poniżej

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

† W kontrolowanych badaniach klinicznych, podczas których linezolid podawano przez okres do 28 dni, niedokrwistość stwierdzono u mniej niż 2,0% pacjentów. W programach obejmujących podawanie leku w wyjątkowych sytuacjach przed dopuszczeniem go do obrotu u pacjentów z zagrażającymi życiu zakażeniami oraz ze współistniejącymi chorobami, niedokrwistość wystąpiła u 2,5% (33/1326) pacjentów leczonych linezolidem przez okres ≤28 dni i u 12,3% (53/430) pacjentów leczonych przez okres >28 dni. Ciężka, związana ze stosowaniem leku, niedokrwistość związana z koniecznością przetoczenia krwi, wystąpiła u 9% (3/33) pacjentów leczonych przez okres ≤28 dni i u 15% (8/53) pacjentów leczonych przez okres >28 dni.

Dzieci i młodzież
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z badań klinicznych z udziałem 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 przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste antidotum.

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Jednak 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 godzin hemodializy, ale brak jest dostępnych 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 3 000 mg/kg mc. na dobę było zmniejszenie aktywności i ataksja, a u psów po dawkach 2 000 mg/kg mc. na dobę występowały wymioty i drżenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01X X08

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.

Działanie poantybiotykowe (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 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.

Stężenia graniczne
Wartości graniczne w odniesieniu do minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustanowione przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) dla gronkowców i enterokoków wynoszą dla szczepów wrażliwych ≤4 mg/l i dla szczepów opornych >4 mg/l. Dla paciorkowców (w tym *S. pneumoniae*) stężenia graniczne wynoszą dla szczepów wrażliwych ≤2 mg/l i dla szczepów opornych >4 mg/l. Wartości graniczne MIC niezwiązane z określonymi gatunkami wynoszą dla szczepów wrażliwych ≤2 mg/l i dla szczepów opornych >4 mg/l. Wartości graniczne niezwiązane z określonymi gatunkami zostały ustalone przede wszystkim na podstawie danych z badań zależności farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładów MIC u określonych gatunków. Dotyczą one tylko drobnoustrojów, dla których nie wyznaczono określonej wartości granicznej, a nie tych gatunków, dla których nie zaleca się badania wrażliwości.

Wrażliwość
Występowanie oporności nabytej może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie dla poszczególnych szczepów. Dostęp do lokalnych informacji o oporności może być pomocny, zwłaszcza gdy leczy się ciężkie zakażenia. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady specjalistów, gdy lokalne występowanie oporności jest na tyle duże, że przydatność produktu leczniczego w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń jest 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 oporne *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis*

Neisseria spp. *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* spp.

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

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

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

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

Podobnie jak to udokumentowano dla 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 razie występowania w szpitalu mikroorganizmów opornych na antybiotyki konieczne jest podkreślanie zasad ograniczania zakażeń.

Informacje z badań klinicznych
Badania u dzieci i młodzieży:
W otwartym badaniu klinicznym skuteczność linezolidu (10 mg/kg mc. co 8 godz.) porównano ze skutecznością wankomycyny (10-15 mg/kg mc. co 6–24 godz.) w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie szczepy o potwierdzonej lub przypuszczalnej oporności (w tym szpitalne zapalenie płuc, powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich, bakteriemia związana ze stosowaniem cewników, bakteriemia nieznanego pochodzenia oraz inne zakażenia) u dzieci w wieku od urodzenia do 11 lat. Odsetek wyleczeń w populacji kwalifikującej się do oceny klinicznej wynosił odpowiednio 89,3% (134/150) podczas leczenia linezolidem i 84,5% (60/71) podczas leczenia wankomycyną (95% CI: od -4,9 do 14,6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Substancją czynną zawartą w produkcie leczniczym Dilizolen jest biologicznie czynny (s)-linezolid, który jest metabolizowany do nieczynnych pochodnych.

Wchłanianie
Linezolid jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2 godzin po podaniu. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym (dawkowanie doustne i dożylne w badaniu typu „cross over") jest całkowita (około 100%).

Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku z postaci doustnej. Wchłanianie linezolidu po podaniu zawiesiny doustnej jest podobne do uzyskiwanego po podaniu tabletek powlekanych.

Średnie wartości C_{max} i C_{min} linezolidu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę wynoszą odpowiednio 15,1 [2,5] mg/l i 3,68 [2,68] mg/l (w nawiasach kwadratowych podano odchylenia standardowe).

W innym badaniu wartości C_{max} i C_{min} po podaniu doustnym linezolidu w dawce 600 mg dwa razy na dobę wynoszą odpowiednio 21,2 [5,8] mg/l i 6,15 [2,94] mg/l (w nawiasach kwadratowych podano odchylenia standardowe). Stan stacjonarny ustala się do drugiego dnia podawania leku.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi u zdrowych dorosłych około 40–50 litrów, co w przybliżeniu odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 31% i nie zależy od stężenia.
Stężenia linezolidu w różnych płynach ustrojowych oznaczano po podaniu wielokrotnym u ograniczonej liczby ochotników. Stosunek stężeń linezolidu w ślinie i w pocie do stężenia w osoczu wynosił odpowiednio 1,2:1,0 i 0,55:1,0. Stosunek stężeń linezolidu w płynie nabłonka wyściółkowego i komórek pęcherzyków płucnych do stężenia w osoczu, wyznaczony na podstawie wartości C_{max} w stanie stacjonarnym, wynosił odpowiednio 4,5:1,0 i 0,15:1,0. W małym badaniu wykonanym u pacjentów z wodogłowiem, z założonymi zastawkami komorowo-otrzewnowymi i z zasadniczo niezmienionymi zapalnie oponami mózgowymi, stosunek stężenia linezolidu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu, przy porównaniu wartości C_{max} po podaniu wielokrotnym, wynosił 0,7:1,0.

Metabolizm
Linezolid jest metabolizowany początkowo poprzez 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). Stwierdzono także występowanie innych, nieczynnych metabolitów.

Wydalanie
W stanie stacjonarnym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek linezolid wydala 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.

Specjalne grupy pacjentów
Niewydolność nerek: Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tzn. z klirensem kreatyniny <30 ml/min) ekspozycja na dwa główne metabolity linezolidu w surowicy była 7–8 razy większa. Nie obserwowano jednak zwiększenia wartości pola pod krzywą AUC produktu niezmienionego. Mimo że w wyniku hemodializy następuje usunięcie głównych metabolitów linezolidu, ich stężenia po podaniu pojedynczej dawki 600 mg były nadal stosunkowo większe po dializie niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek.

U 24 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, wśród których 21 było regularnie hemodializowanych, maksymalne stężenia w surowicy dwóch podstawowych metabolitów po kilku dniach leczenia były 10 razy 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).

Niewydolność wątroby: Z ograniczonych danych wynika, że właściwości farmakokinetyczne linezolidu, PNU-142300 i PNU-142586 nie zmieniają się u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (tzn. stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh). Właściwości farmakokinetyczne linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tzn. stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) nie były oceniane. Jednak ze względu na to, iż linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można

się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpłyną znacząco na metabolizm tego produktu (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 stosowanie linezolidu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane (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 następnie zmniejsza się wraz z wiekiem.

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

Klirens układowy linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) szybko się zwiększa u noworodków w pierwszym tygodniu życia.
Dlatego u noworodków otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin największy stopień ekspozycji na produkt leczniczy stwierdza się w pierwszym dniu po urodzeniu.
Jednak nie należy się spodziewać nadmiernej kumulacji leku stosowanego w tym schemacie dawkowania w pierwszym tygodniu życia, ponieważ klirens układowy linezolidu szybko zwiększa się w tym okresie.

U młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) właściwości farmakokinetyczne linezolidu po podaniu dawki 600 mg były podobne, jak u dorosłych. Dlatego ekspozycja na produkt leczniczy u osób w tym wieku po otrzymaniu dawki 600 mg co 12 godzin będzie podobna do obserwowanej u dorosłych otrzymujących produkt w tej samej dawce.

U dzieci po zabiegu zmniejszenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego poprzez połączenie komory bocznej mózgu z jamą otrzewnej, otrzymujących linezolid w dawce 10 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin, w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwowano zmienne stężenie linezolidu, zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i wielu dawek. Nie udało się trwale uzyskać ani utrzymać stężenia leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dlatego nie zaleca się stosowania linezolidu u dzieci z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego.

Pacjenci w podeszłym wieku: Właściwości farmakokinetyczne linezolidu nie zmieniają się znacząco u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linezolid zmniejsza płodność i zdolności rozrodcze u samców szczurów, u których stężenie leku w osoczu jest w przybliżeniu podobne do stężenia, które może występować u ludzi. U dojrzałych płciowo zwierząt działanie to było przemijające. Jednak działanie to nie ustępowało, jeśli młode szczury otrzymywały linezolid przez prawie cały okres dojrzewania płciowego. Zaobserwowano nieprawidłowości w obrazie spermy i jąder dorosłych szczurów oraz przerost nabłonka i zwiększenie liczby komórek w najądrzu. Linezolid wpływa, jak się wydaje, na spermatogenezę u szczurów. Podanie testosteronu nie ma wpływu na zmiany w zakresie płodności wywołane linezolidem. Nie obserwowano przerostu nabłonka najądrzy u psów leczonych przez 1 miesiąc, aczkolwiek wystąpiły zmiany masy gruczołu krokowego, jąder i najądrzy.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy i szczurów nie wykazały dowodów działania teratogennego, jeśli stężenie w osoczu było do 4-krotnie większe od tego, które może wystąpić u ludzi.

Jednak te same stężenia linezolidu wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic myszy i powodowały zwiększenie częstości śmierci zarodków z całkowitą utratą miotów włącznie, zmniejszenie masy ciała płodów i nasilenie normalnych genetycznych skłonności do występowania nieprawidłowości w budowie mostka u badanego szczepu myszy. U szczurów zanotowano lekkie działanie toksyczne przy stężeniach linezolidu mniejszych niż spodziewane u ludzi.

Obserwowano lekkie toksyczne działanie na płód, objawiające się zmniejszeniem przyrostu masy ciała, zmniejszeniem stopnia kostnienia odcinka mostkowego, zmniejszeniem przeżywalności potomstwa i lekkim opóźnieniem dojrzewania. Po skojarzeniu takich osobników, u ich potomstwa obserwowano przedimplantacyjną utratę zarodków i zmniejszoną płodność; zaburzenia te były przemijające, a ich częstość zwiększała się wraz z dawką. U królików zmniejszenie płodowej masy ciała występowało jedynie w przypadku działania toksycznego u matek (objawy kliniczne, zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożywanego pokarmu) przy niskiej ekspozycji, wynoszącej 0,06 ekspozycji u ludzi przewidywanej na podstawie AUC. Gatunek ten jest znany z wrażliwości na działanie antybiotyków.

Linezolid i jego metabolity przenikają do mleka u szczurów w stężeniach większych od występujących w osoczu matki.

Linezolid powoduje przemijające zahamowanie czynności szpiku u szczurów i psów.

U szczurów otrzymujących linezolid doustnie przez 6 miesięcy w dawce 80 mg/kg mc. na dobę zaobserwowano nieodwracalne, minimalne lub niewielkie zmiany zwyrodnieniowe aksonów nerwów kulszowych; minimalne zmiany zwyrodnieniowe w nerwach kulszowych zaobserwowano także u 1 samca przy takim samym poziomie dawkowania podczas autopsji wykonanej po 3 miesiącach. Przeprowadzono szczegółową ocenę morfologiczną tkanek utrwalonych perfuzyjnie w celu oceny oznak zmian zwyrodnieniowych w nerwie wzrokowym. U 2 z 3 samców szczurów po 6 miesiącach podawania leku zaobserwowano minimalne lub umiarkowane zmiany zwyrodnieniowe w nerwie wzrokowym, lecz bezpośredni związek przyczynowy ze stosowaniem produktu leczniczego nie był jednoznaczny ze względu na ostry charakter zmian oraz ich niesymetryczne rozmieszczenie. Zaobserwowane zmiany zwyrodnieniowe nerwu wzrokowego były mikroskopowo porównywalne z samoistnymi jednostronnymi zmianami zwyrodnieniowymi w nerwie wzrokowym, opisywanymi u starzejących się szczurów i mogą one odpowiadać nasileniu się powszechnie występujących zmian podstawowych.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza wymienionymi w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Badania dotyczące działania rakotwórczego i onkogennego nie były prowadzone ze względu na krótki okres podawania leku oraz nie wykazano genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Glukoza jednowodna
Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas solny (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy dodawać innych substancji do roztworu. Jeśli linezolid ma być podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, każdy z leków należy podawać oddzielnie zgodnie z instrukcją dotyczącą jego stosowania. Jeśli przez to samo dojście dożylne 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 produktem leczniczym (patrz punkt 6.6).

Roztwór do infuzji Dilizolen wykazuje fizyczną niezgodność z następującymi lekami: amfoterycyna B, chlorowodorek chloropromazyny, diazepam, izetionian pentamidyny, laktobionian erytromycyny, sól sodowa fenytoiny i sulfametoksazol/trimetoprym. Ponadto roztwór wykazuje niezgodność chemiczną z solą sodową ceftriaksonu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 3 lata.

Po otwarciu: Ze względów mikrobiologicznych produkt należy natychmiast zużyć, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie został zużyty natychmiast, za czas oraz warunki jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego; przechowywać pojemnik polietylenowy w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dilizolen to klarowny roztwór w pojedynczych workach infuzyjnych z polietylenu o niskiej gęstości, zawierających 300 ml (600 mg linezolidu) roztworu.
Worki są dostarczane w pudełkach po 1 lub 10 worków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Jeśli worek jest nieszczelny, nie należy go stosować, ponieważ zawartość może nie być jałowa. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć i upewnić się, że jest klarowny i nie zawiera żadnych cząstek stałych. Nie stosować worków w połączeniach szeregowych. Wszelkie niezużyte pozostałości roztworu należy wyrzucić. Brak specjalnych zaleceń dotyczących usuwania produktu leczniczego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami Nie podłączać ponownie worków z częściowo zużytą zawartością.

Dilizolen roztwór do infuzji wykazuje zgodność z następującymi roztworami: 5% roztwór glukozy do infuzji dożylnej; 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji dożylnej; roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna do wstrzykiwań).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21192

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.05.2013
Data przedłużenia pozwolenia: 16.08.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2026