

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ZYVOXID 2 mg/ ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 2 mg linezolida.

Jedna infuzijska vrećica s 300 ml otopine sadrži 600 mg linezolida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

300 ml otopine sadrži 13,7 g glukoze i 114 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Izotonična, bistra, bezbojna do žućkasta otopina s pH u rasponu od 4,4 do 5,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Bolničke pneumonije
- Vanbolničke pneumonije

ZYVOXID je indiciran u odraslih za liječenje bolničkih i vanbolničkih pneumonija koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram-pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li ZYVOXID dobar odabir, važno je uzeti u obzir rezultate mikrobioloških testova ili informacije o prevalenciji rezistencije na antimikrobne lijekove među Gram-pozitivnim bakterijama (vidjeti dio 5.1.).

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-negativnim uzročnicima. Neophodna je istodobna primjena specifične terapije protiv Gram-negativnih uzročnika ako se sumnja na istodobnu infekciju Gram-negativnim bakterijama.

Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4.).

ZYVOXID je indiciran u odraslih za liječenje kompliciranih infekcija kože i potkožnog tkiva **samo** u slučajevima kada je mikrobiološkim testovima utvrđena infekcija Gram-pozitivnim bakterijama osjetljivim na linezolid.

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-negativnim uzročnicima. U slučaju kompliciranih infekcija kože i potkožnog tkiva, kad postoji istodobna infekcija Gram-negativnim

bakterijama, linezolid bi se trebao primjenjivati samo ako ne postoji druga alternativna terapija (vidjeti dio 4.4.). U tom slučaju mora se istodobno započeti i terapiju protiv Gram-negativnih bakterija.

Liječenje linezolidom započinje se u bolničkim uvjetima, nakon konzultacije s liječnikom specijalistom kao što je mikrobiolog ili infektolog.

U obzir treba uzeti i važeće službene smjernice o pravilnoj primjeni antimikrobne terapije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

ZYVOXID otopina za infuziju, tablete ili suspenzija za oralnu primjenu se mogu primijeniti kao početna terapija.

Parenteralni oblik linezolida se može u bilo koje vrijeme zamijeniti tabletama ili suspenzijom kada je to klinički indicirano, bez prilagodbe doze jer je peroralna bioraspoloživost linezolida oko 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje terapije za odrasle osobe:

Trajanje liječenja ovisi o uzročniku, mjestu i težini infekcije te o kliničkom odgovoru bolesnika. Prikazane preporuke o dužini liječenja temeljene su na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke infekcije, ali to nije procjenjivano u kliničkim ispitivanjima.

Maksimalno preporučeno trajanje terapije je 28 dana (vidjeti dio 4.4.). Sigurnost i djelotvornost primjene linezolida u razdoblju duljem od 28 dana nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4.).

Za infekcije koje su popraćene bakterijemijom nije potrebno povećavati preporučenu dozu niti trajanje liječenja.

Preporučena doza za infuzijsku otopinu i tablete, odnosno suspenziju je ista, kako slijedi:

Infekcije	Doziranje	Trajanje liječenja
Bolnička pneumonija	600 mg dva puta na dan	10-14 uzastopnih dana
Vanbolnička pneumonija		
Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva	600 mg dva puta na dan	

Stariji: Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrega: Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min): Nije potrebno prilagođavanje doze. Budući da nije poznat klinički značaj veće izloženosti (do 10 puta) dvama primarnim metabolitima linezolida u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, preporuča se oprez, odnosno primjena linezolida samo u slučaju kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

Kako se oko 30% primijenjene doze izlučuje tijekom 3-satne hemodijalize, linezolid je potrebno primjenjivati nakon dijalize. Primarni metaboliti linezolida se također, u određenoj mjeri, mogu odstraniti dijalizom, ali je koncentracija tih metabolita i nakon dijalize značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili u onih s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

Stoga je linezolid potrebno primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti hemodijalizi, odnosno samo onda kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

Do sada nema dovoljno iskustva s primjenom linezolida u bolesnika koji su podvrgnuti kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) ili alternativnim postupcima liječenja zatajivanja bubrega (osim hemodijalize).

Oštećenje jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, budući da su klinički podaci o primjeni limitirani, preporuča se linezolid primijeniti samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost linezolida u djece (< 18 godina) nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Preporučena doza linezolida primjenjuje se intravenski dva puta na dan.

Otopinu za infuziju potrebno je primijeniti tijekom perioda od 30 do 120 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji inhibiraju monoamino oksidazu A ili B (fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid), odnosno tijekom najmanje dva tjedna po prestanku uzimanja istih.

Osim u slučaju ustanova koje imaju mogućnost stalnog nadzora i monitoriranja krvnog tlaka, linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sljedećim bolestima ili istodobno sa sljedećom terapijom:

- Nekontrolirana hipertenzija, feokromocitom, karcinoid, tireotoksikoza, bipolarna depresija, shizoafektivni poremećaj, akutna stanja konfuzije.
- Inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4.), triciklički antidepresivi, agonisti serotoninskih 5-HT₁ receptora (triptani), direktni ili indirektni simpatomimetici (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamine), vazoaktivni lijekovi (adrenalin, noradrenalin), dopaminergički lijekovi (dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci dobiveni ispitivanjima provedenim na životinjama ukazuju na mogućnost prolaska linezolida u majčino mlijeko pa stoga dojenje treba prekinuti prije i tijekom primjene linezolida (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika koji su primali linezolid zabilježena je mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju). U slučajevima s poznatim ishodom, po prestanku terapije linezolidom, vrijednosti hematoloških parametara povisile su se prema razinama prije početka terapije. Čini se da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici mogu biti pod većim rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se može javiti češće u bolesnika s insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi. Stoga se preporuča pomno praćenje krvne slike u bolesnika koji imaju anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju u anamnezi; koji istodobno

primaju lijekove koji mogu sniziti vrijednosti hemoglobina, smanjiti broj krvnih stanica ili nepovoljno djelovati na broj ili funkciju trombocita; s teškom insuficijentijom bubrega te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se tim bolesnicima može primijeniti samo ako je moguć pažljivi nadzor kompletne krvne slike (uključujući hemoglobin).

Ako dođe do ozbiljne mijelosupresije za vrijeme primjene linezolida, treba prekinuti liječenje, osim ako se smatra da je apsolutno neophodno nastaviti liječenje, pri čemu treba intenzivno nadzirati krvnu sliku te provoditi odgovarajuće strategije upravljanja.

Nadalje, preporuča se tjedna kontrola kompletne krvne slike (uključujući hemoglobin) i diferencijalne krvne slike bolesnika koji primaju linezolid, neovisno o početnom stanju krvne slike.

U kliničkim ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka, zabilježena je viša incidencija ozbiljnih anemija u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. U ovih bolesnika je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju zabilježeni su i post-marketinški, češće u bolesnika koji su primali linezolid dulje od 28 dana.

Zabilježeni su slučajevi sideroblastične anemije nakon stavljanja lijeka na tržište. U slučajevima za koje se znao početak liječenja, većina je bolesnika primala linezolid dulje od 28 dana. Većina se bolesnika potpuno oporavila nakon prekida primjene linezolida, s liječenjem ili bez liječenja anemije.

Nejednaka smrtnost u kliničkim ispitivanjima, u bolesnika sa Gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera

Opažena je povećana smrtnost bolesnika liječenih s linezolidom, u odnosu na vankomicin/dikloksacilin/okasacilin, u otvorenom ispitivanju na teškim bolesnicima s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21,5%) naprama 58/363 (16,0%)]. Osnovni faktor koji je utjecao na stopu smrtnosti bio je početni status infekcije Gram-pozitivnim bakterijama. Stopa smrtnosti bila je slična u bolesnika s infekcijama uzrokovanim isključivo Gram-pozitivnim bakterijama (omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) 0,96; 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI): 0,58-1,59), ali je bila značajno viša ($p=0,0162$) u kraku s linezolidom u bolesnika s bilo kojim drugim patogenom ili bez patogena na početku (OR 2,48; 95% CI: 1,38-4,46). Najveća razlika javila se za vrijeme liječenja te 7 dana nakon prestanka primjene ispitivanog lijeka. Više bolesnika u kraku s linezolidom inficirano je Gram-negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja te umrlo od infekcija uzrokovanih Gram-negativnim patogenima i polimikrobnim patogenima. Stoga, u kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid treba primijeniti u bolesnika s poznatom ili mogućom infekcijom Gram-negativnim bakterijama samo u slučaju kada nisu moguće druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.1.). U tim slučajevima treba istodobno započeti i s primjenom antibiotika koji djeluju na Gram-negativne bakterije.

Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika

Dijareja i kolitis, povezani s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridium difficile*, zabilježeni su s gotovo svim antibioticima, uključujući i linezolid i mogu varirati od slabih dijareja do letalnog kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju ozbiljnu dijareju za vrijeme ili nakon primjene linezolida. Ako se sumnja ili potvrdi dijareja ili kolitis povezan s primjenom antibiotika, potrebno je prekinuti antibakterijsko liječenje, uključujući i linezolid te odmah primijeniti odgovarajuće mjere. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani u tom slučaju.

Laktatna acidoza

Pri primjeni linezolida zabilježena je laktatna acidoza. Bolesnici koji razviju znakove i simptome metaboličke acidoze, uključujući i mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, niske vrijednosti bikarbonata, ili hiperventiliraju za vrijeme primjene linezolida, zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje. Ako dođe do laktatne acidoze, potrebno je razmotriti moguću korist nastavka primjene u odnosu na moguće rizike.

Disfunkcija mitohondrija

Linezolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. Nuspojave poput laktatne acidoze, anemije i neuropatije (optičke i periferne) mogu se javiti kao rezultat navedene inhibicije; one su češće kada se lijek koristi dulje od 28 dana.

Serotoninski sindrom

Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istodobnom primjenom linezolida i serotonergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Stoga je istodobna primjena linezolida i serotonergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.), osim ako je to prijeko potrebno. U tim slučajevima, bolesnike treba pažljivo nadzirati obzirom na znakove i simptome serotoninskog sindroma, kao što kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. Ukoliko se jave ovi simptomi, liječnici bi trebali razmotriti prekid jednog ili oba lijeka. Ako se prekine primjena serotonergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

Periferna i optička neuropatija

Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija i optički neuritis ponekad progredirajući do gubitka vida, zabilježeni su u bolesnika koji su primali ZYVOXID; zabilježeni su primarno u bolesnika liječenih dulje od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, kao što su promjena u oštini vida, promjene u opažanju boja, zamućenje vida ili smetnje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje hitna procjena, uz upućivanje oftalmologu, ako je neophodno. Ako neki od bolesnika uzima ZYVOXID dulje od preporučenih 28 dana, potrebno je redovito nadzirati funkciju vida.

Ako se javi periferna ili optička neuropatija, treba razmotriti prednosti nastavka liječenja ZYVOXIDom u odnosu na potencijalne rizike.

Može biti povećan rizik pojave neuropatije u bolesnika koji uz linezolid istodobno uzimaju ili su nedavno uzimali antituberkulotike.

Konvulzije

Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih ZYVOXIDom. U većini slučajeva, u tih su bolesnika u anamnezi zabilježeni napadaji ili faktori rizika. Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnika ako imaju napadaje u anamnezi.

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Međutim, u dozama u kojima se primjenjuje kao antibakterijska terapija ne uzrokuje antidepresivni učinak. Postoje ograničeni podaci dobiveni iz ispitivanja interakcija linezolida, kao i o sigurnosti primjene linezolida u bolesnika koji zbog druge bolesti odnosno istodobne terapije mogu biti pod povećanim rizikom inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima osim u slučaju kad je moguće kontinuirano pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Primjena uz hranu bogatu tiraminom

Bolesnike je potrebno uputiti da ne konzumiraju veće količine hrane bogate tiraminom (vidjeti dio 4.5.).

Superinfekcije

U kliničkim ispitivanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.

Korištenje antibiotika može ponekad rezultirati u prekomjernom rastu neosjetljivih mikroorganizama. Npr, u približno 3% bolesnika koji su primali linezolid u preporučenim dozama javila se tijekom kliničkih ispitivanja kandidijaza, povezana s primjenom lijeka. Ako tijekom liječenja dođe do superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Posebne populacije

Linezolid treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Preporučeno je primjenjivanje linezolida u bolesnika s teškim oštećenjem jetre samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Utjecaj na plodnost

Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i uzrokovao promjene u morfologiji sperme u odraslih mužjaka štakora pri dozama izloženosti sličnim onima u ljudima; moguće nuspojave linezolida na reproduktivni sustav u muškaraca nisu poznate (vidjeti dio 5.3.).

Klinička ispitivanja

Sigurnost i djelotvornost linezolida pri primjeni duljoj od 28 dana nisu ustanovljene.

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s dijabetičkim stopalom, dekubitusom ili ishemičkim povredama, teškim opeklinama ili gangrenom. Stoga je ograničeno iskustvo u primjeni linezolida u liječenju navedenih bolesti.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 13,7 g glukoze po dozi (tj. 13,7 g/300 ml). O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti.

Ovaj lijek sadrži također i 114 mg natrija, što odgovara 6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Podaci iz ispitivanja interakcija su ograničeni, kao i podaci o sigurnosti istodobne primjene linezolida s drugim lijekovima koji mogu povećati rizik MAO inhibicije. Stoga se ne preporučuje primjenjivati linezolid u takvim slučajevima osim ukoliko je moguće trajno pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Potencijalne interakcije koje dovode do hipertenzije

U normotenzivnih zdravih dobrovoljaca, linezolid je potencirao porast tlaka uzrokovan primjenom pseudoefedrina i fenilpropanolamin hidroklorida. Usporedna primjena s pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom dovela je do prosječnog porasta sistoličkog krvnog tlaka za 30-40 mmHg, dok je primjena samog linezolida dovela do prosječnog porasta za 11-15 mmHg, samog pseudoefedrina ili fenilpropanolamina za 14-18 mmHg, a samog placeba za 8-11 mmHg. Slična ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika nisu do sada provedena. Preporuča se da se doze lijekova s vazoaktivnim učinkom, uključujući dopaminergičke lijekove, pažljivo titriraju do postizanja željenog odgovora, kada se primjenjuju istodobno s linezolidom.

Potencijalne serotonergičke interakcije

Potencijalne interakcije s dekstrometorfanom su ispitivane u zdravih dobrovoljaca. Ispitanicima je primijenjen dekstrometorfan (dvije doze od 20 mg u razmaku od 4 sata) s ili bez linezolida. U zdravih dobrovoljaca koji su primali linezolid i dekstrometorfan nisu uočeni znakovi serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, rumenilo, dijaforeza i hiperpireksija).

Post-marketinško iskustvo: prijavljen je jedan slučaj pojave učinaka nalik na serotoninski sindrom u bolesnika koji je istodobno uzimao linezolid i dekstrometorfan, koji su se povukli nakon prekida primjene oba lijeka.

Tijekom kliničke primjene linezolida istodobno sa serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Liječenje bolesnika u kojih je istodobna primjena linezolida i serotonergičkih lijekova neophodna prikazano je u dijelu 4.4.

Primjena uz hranu bogatu tiraminom

Nisu uočeni značajni učinci na tlak u ispitanika koji su dobivali linezolid i manje od 100 mg tiramina. Može se zaključiti da je potrebno samo izbjegavati unošenje velikih količina hrane i pića koji sadrže veću količinu tiramina (zrelji sirevi, ekstrakti kvasca, nedestilirana alkoholna pića i fermentirani proizvodi od soje, kao što je umak od soje i sl.).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

Razina metaboliziranja linezolida putem citokrom-P450 (CYP) enzimskog sustava je ispod razine detekcije. Linezolid ne inhibira niti jedan od klinički značajnih humanih CYP izoformi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Slično tome, linezolid ne inducira P450 izoenzime u štakora. Stoga se ne očekuju CYP450 inducirane interakcije tijekom primjene linezolida.

Rifampicin

Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida proučavan je u 16 zdravih muških dobrovoljaca kojima je primijenjeno 600 mg linezolida dva puta na dan tijekom 2,5 dana s ili bez primjene rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je povišio C_{max} i AUC linezolida prosječno za 21% (90% CI, 15, 27) i prosječno 32% (90% CI, 27, 37). Mehanizam ove interakcije i njezin klinički značaj nisu poznati.

Varfarin

Kad je varfarin primijenjen tijekom liječenja linezolidom i to u stanju dinamičke ravnoteže, uočeno je smanjenje prosječnog maksimalnog INR-a za 10 %, te smanjenje površine ispod krivulje (AUC INR) za 5 %. Nema dovoljno podataka temeljem kojih bi se mogao odrediti klinički značaj ovih rezultata, ako uopće postoji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni linezolida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude također postoji.

Linezolid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim kad je to neophodno potrebno, tj. samo onda kada očekivana korist nadvladava mogući rizik.

Dojenje

Podaci u životinja pokazuju da se linezolid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti prije i za vrijeme liječenja linezolidom.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, linezolid je prouzročio smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da postoji moguća opasnost od pojave omaglica ili smetnji vida (kako je opisano u dijelovima 4.4. i 4.8.) tijekom primjene linezolida te da ne bi smjeli voziti automobil ili upravljati strojevima ukoliko se pojavi neki od navedenih simptoma.

4.8. Nuspojave

Podaci o nuspojavama, s učestalošću temeljenoj na podacima o svim slučajevima, koji su prikazani u ovom dijelu dobiveni su iz kliničkih ispitivanja provedenih u više od 2000 odraslih bolesnika liječenih preporučenim dozama linezolida, u trajanju do 28 dana.

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev (8,4%), glavobolja (6,5%), mučnina (6,3%) i povraćanje (4,0%).

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka uslijed kojih je prekinuta daljnja terapija bile su: glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje. Oko 3% bolesnika je prekinulo daljnje liječenje zbog nuspojave povezane s primjenom lijeka.

Dodatne nuspojave zabilježene nakon stavljanja u promet navedene su u tablici dolje pod "Nepoznato", s obzirom da se iz dostupnih podataka ne može procijeniti njihova učestalost.

Zabilježene su nuspojave za vrijeme liječenja linezolidom sa sljedećom učestalošću: vrlo često: ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	vaginitis	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis*		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija* [†]	leukopenija*, neutropenija, trombocitopenija*, eozinofilija	pancitopenija*		mijelosupresija*, sideroblastična anemija*
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaksija
Poremećaji		hiponatrijemija			laktatna acidoza*

Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
metabolizma i prehrane					
Psihijatrijski poremećaji	insomnija				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus), omaglica	konvulzije*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**, periferna neuropatija*
Poremećaji oka		zamagljen vid*	poremećaji vidnog polja*		optička neuropatija*, optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštine vida*, promjene u raspoznavanju boja*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			
Srčani poremećaji		aritmija (tahikardija)			
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	tranzitorne ishemijske atake, flebitis, tromboflebitis			
Poremećaji probavnog sustava	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizirana ili općenita bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pankreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, omekšana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika.	površinska diskoloracija zuba		
Poremećaji jetre i žuči	odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije: povećane vrijednosti AST, ALT ili alkalne fosfataze	povećane vrijednosti ukupnog bilirubina			

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i <1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip	urtikarija, dermatitis, dijaforeza			bulozne promjene kože kao one opisane kod Stevens- Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize, angioedem, alopecija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povećane vrijednosti ureje u krvi	zatajenje bubrega, povećane vrijednosti kreatinina, poliurija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		vulvovaginalni poremećaji			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žed			
Pretrage	<u>Biokemijski parametri:</u> Povišene vrijednosti LDH, kreatinin kinaze, lipaze, amilaze glukoze na tašte. Snižene vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija. Povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata. <u>Hematologija:</u> Povišen broj	<u>Biokemijski parametri:</u> Povišene vrijednosti natrija ili kalcija. Smanjene vrijednosti glukoze (koja nije natašte). Povišene ili snižene vrijednosti klorida. <u>Hematologija</u> Povišen broj			

Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	neutrofila ili eozinofila. Smanjen hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita. Povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita.	retikulocita. Smanjen broj neutrofila.			

- * Vidjeti dio 4.4.
- ** Vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.
- † Vidjeti dolje
-

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrale su se ozbiljnima u pojedinačnim slučajevima: lokalizirana abdominalna bol, tranzitorne ishemijske atake i hipertenzija.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je linezolid primjenjivan u trajanju do 28 dana, zabilježena je pojava anemije u 2,0% bolesnika. U programima milosrdnog davanja lijeka u bolesnika s po život opasnim infekcijama te drugim bolestima, postotak bolesnika koji su razvili anemiju tijekom liječenja linezolidom u trajanju ≤28 dana bio je 2,5% (33/1326), u usporedbi s 12,3% (53/430) kad je liječenje trajalo >28 dana. Udio bolesnika u kojih je zabilježena teška anemija koja je zahtijevala transfuziju bio je 9% (3/33) u bolesnika liječenih ≤28 dana naprama 15 % (8/53) u onih liječenih >28 dana.

Pedijatrijska populacija

Podaci sigurnosti primjene linezolida iz kliničkih ispitivanja provedenih u više od 500 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 17. godine života) ne pokazuju razliku sigurnosnog profila linezolida u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi sa sigurnosnim profilom lijeka u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Nije poznat specifičan antidot.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Sljedeći podaci mogu biti korisni u slučaju predoziranja:

Preporučuje se suportivna njega, istodobno s održavanjem glomerularne filtracije. Oko 30% primijenjene doze linezolida se uklanja tijekom 3-satne hemodijalize, ali nema podataka o uklanjanju linezolida pomoću peritonealne dijalize ili hemoperfuzije. Dva primarna metabolita se također uklanjaju u istom omjeru hemodijalizom.

Znakovi toksičnosti u štakora nakon primjene linezolida u dozi od 3000 mg/kg/dan su smanjena aktivnost i ataksija. U pasa koji su primili 2000 mg/kg/dan došlo je do povraćanja i tremora.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotici za sustavnu primjenu, ATK oznaka: J01XX08

Osnovna svojstva:

Linezolid je sintetska, antibakterijska tvar koja pripada novoj skupini antibiotika, oksazolidinonima. Posjeduje *in vitro* aktivnost spram aerobnih Gram-pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina i posjeduje jedinstven mehanizam djelovanja. Veže se na određeno mjesto na bakterijskom ribosomu (23S na 50S podjedinici) i sprječava stvaranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa što je osnovni dio translacijskog procesa. Postantibiotski učinak linezolida u *in vitro* uvjetima na *Staphylococcus aureus* traje oko 2 sata. Kada se isto mjeri na animalnim modelima, iznosi 3,6 sati za *Staphylococcus aureus* i 3,9 sati za *Streptococcus pneumoniae*. Glavni farmakodinamički čimbenik djelotvornosti u ispitivanjima na životinjama je bilo vrijeme tijekom kojeg koncentracija linezolida u plazmi nadmašuje MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) za uzročnika infekcije.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), za osjetljive sojeve stafilokoka i enterokoka je ≤ 4 mg/l, a za rezistentne sojeve je >4 mg/l. Za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) granične vrijednosti za osjetljive sojeve su ≤ 2 mg/l, a za rezistentne >4 mg/l.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koja nije povezana sa pojedinom vrstom za osjetljive sojeve iznosi ≤ 2 mg/l, a za rezistentne sojeve >4 mg/l. Ova granica utvrđena je temeljem farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovisi o raspodjeli MIK unutar pojedinih vrsta. Ti podaci se odnose samo za one mikroorganizme kojima nije utvrđena specifična granična vrijednost MIK i nisu primjenjivi na one vrste kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine sojeve može varirati s vremenom i obzirom na zemljopisni položaj. Stoga je informacija o lokalnoj rezistenciji poželjna, pogotovo kada se provodi liječenje težih infekcija. Po potrebi se može zatražiti savjet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u liječenju nekih infekcija upitna.

Osjetljivi organizmi:

Gram-pozitivni aerobi: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus**, koagulaza negativni stafilokoki, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, streptokoki skupine C, streptokoki skupine G

Gram-pozitivni anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus* sp.

Rezistentni mikroorganizmi:

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria sp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas sp.

*klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive mikroorganizme u odobrenim indikacijama

Linezolid pokazuje i određenu *in vitro* aktivnost prema sljedećim mikroorganizmima: *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, međutim ti su podaci nedostadni da bi se potvrdila i klinička učinkovitost.

Rezistencija

Križna rezistencija

Mehanizam djelovanja linezolida razlikuje se od drugih skupina antibiotika. *In vitro* ispitivanja na kliničkim izolatima (uključujući i meticilin-rezistentne stafilokoke, vankomicin-rezistentne enterokoke te penicilin i eritromicin-rezistentne streptokoke) upućuju da je linezolid najčešće učinkovit i spram onih mikroorganizama koji su rezistentni na jednu ili više drugih skupina antimikrobnih lijekova.

Rezistencija na linezolid povezana je s točkastom mutacijom na 23S rRNA.

Naglo smanjenje osjetljivosti na linezolid zamijećeno je prilikom njegove primjene a potvrđeno je i tijekom primjene drugih antibiotika koji se koriste u liječenju teških i/ili dugotrajnih infekcija. Prijavljena je rezistencija na linezolid kod enterokoka, *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativnog stafilokoka. Rezistencija je povezana sa produljenim liječenjem, prisutnošću prostetskih materijala i nemogućnošću dreniranja apscesa. Ukoliko se u bolnici izoliraju mikroorganizmi rezistentni na antibiotik važno je postaviti pravila za kontrolu širenja infekcije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji:

U otvorenom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od rođenja do 11 godine starosti, ispitivana je djelotvornost linezolida (10 mg/kg svakih 8h) te je uspoređivana s djelotvornošću vankomicina (10-15 mg/kg svakih 6-24h) u liječenju infekcija uzrokovanih suspektno ili dokazano rezistentnim Gram-pozitivnim uzročnicima (uključujući bolničke pneumonije, komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva, bakterijemije uzrokovane prisutnošću katetera, bakterijemije nepoznatog uzroka i ostale infekcije). Stope kliničkog izlječenja u kliničkoj populaciji iznosile su 89,3% (134/150) za linezolid i 84,5% (60/71) za vankomicin (95% CI: -4,9; 14,6).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Linezolid primarno sadrži (s)-linezolid koji je biološki aktivan te se metabolizira tako da formira inaktivne derivate.

Apsorpcija

Linezolid se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već unutar dva sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida je oko 100% (oralno i intravensko doziranje praćeno u križnoj studiji).

Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka, a apsorpcija nakon primjene oralne suspenzije slična je onoj postignutoj primjenom filmom obloženih tableta.

C_{max} i C_{min} linezolida u plazmi (srednja vrijednost i [standardna devijacija]) u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene doze od 600 mg dva puta na dan iznosile su 15,1 [2,5] mg/l, odnosno 3,68 [2,68] mg/l.

U drugom ispitivanju, nakon oralne primjene 600 mg linezolida dva puta na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, C_{max} i C_{min} su iznosile 21,2 [5,8] mg/l odnosno 6,15 [2,94] mg/l. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do drugog dana primjene.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 40-50 l kod zdravih odraslih osoba i odgovara ukupnom sadržaju vode u tijelu. Za proteine plazme se veže oko 31% i ono ne ovisi o koncentraciji.

Koncentracije linezolida su određivane su različitim tjelesnim tekućinama u određenog broja zdravih dobrovoljaca nakon višekratnog doziranja. Omjer linezolida u slini i znoju u odnosu na plazmu je 1,2 : 1,0, odnosno 0,55 : 1,0. Isti odnos za površinsku tekućinu epitela i alveolarne stanice pluća iznosi 4,5 : 1,0, odnosno 0,15 : 1,0 kada se mjeri pri maksimalnoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže.

U maloj studiji u bolesnika s ventrikuloperitonealnim "shunt"-ovima i u osnovi ne upaljenim moždanim ovojnicama, odnos koncentracije linezolida u cerebrospinalnom likvoru prema maksimalnoj koncentraciji u plazmi iznosio je 0,7 : 1,0 nakon višekratnog doziranja.

Biotransformacija

Linezolid se primarno metabolizira oksidacijom morfolinskog prstena što rezultira uglavnom formiranjem dva inaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena; aminoetoksiacetatne kiseline (PNU-142300) i hidroksietil glicina (PNU-142586). Hidroksietil glicin je pretežni metabolit kod ljudi i pretpostavlja se da se stvara neenzimatskim procesima. Aminoetoksiacetatna kiselina je prisutna u manjoj mjeri. Drugi, rjeđi, inaktivni metaboliti su također opisani.

Eliminacija

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do srednje uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom, linezolid se u stanju dinamičke ravnoteže primarno izlučuje urinom kao PNU-142586 (40%), u nepromijenjenom obliku (30%) i kao PNU-142300 (10%). U fecesu se lijek ne nalazi u nepromijenjenom obliku, ali se 6%, odnosno 3% svake doze pojavljuje u obliku PNU-142586, odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno 5-7 sati.

Oko 65% ukupnog klirensa linezolida se odvija putem koji nije preko bubrega. Manji stupanj nelinearnosti u izlučivanju linezolida je uočen s povećanjem doze. Razlog tome je, čini se, slabiji renalni i nerenalni klirens kod većih koncentracija linezolida. Međutim, razlika u klirensu je vrlo mala i ne utječe značajno na poluvrijeme eliminacije.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje bubrega: Nakon jedne doze od 600 mg, uočena je 7-8 puta veća izloženost dvama primarnim metabolitima linezolida u plazmi u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Međutim, površina ispod krivulje se za osnovni lijek nije promijenila. Iako se hemodijalizom mogu djelomično odstraniti glavni metaboliti linezolida, ipak je koncentracija metabolita u plazmi nakon

jednokratnog doziranja značajno veća nakon provedene dijalize nego što se može izmjeriti u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjereno teškom insuficijencijom bubrega.

U 24 bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, od kojih je 21 bio podvrgnut redovitoj hemodijalizi, vršna koncentracija dva glavna metabolita u plazmi nakon višednevne primjene linezolida bila je 10 puta veća od one u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine linezolida u plazmi nisu bile promijenjene.

Klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen jer su dostupni podaci o sigurnosti primjene ograničeni (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje jetre:

Temeljem limitiranih dostupnih podataka može se ustvrditi da farmakokinetika PNU-142300 i PNU-142586, u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij A ili B), nije promijenjena. Farmakokinetika linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij C) nije proučavana. Budući da se linezolid metabolizira neenzimatskim procesima, oštećenje jetre ne bi trebalo značajnije mijenjati njegov metabolizam (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.)

Pedijatrijska populacija (<18 god.):

Još uvijek nije sa sigurnošću utvrđena sigurnost i djelotvornost linezolida u djece i adolescenata (mlađih od 18 god.) te se stoga njegova primjena u toj dobnoj supini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2.). Potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdilo učinkovito i sigurno doziranje. Farmakokinetičke studije ukazuju da je nakon pojedinačnih i višestrukih doza u djece (1 tjedan do 12 godina), klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne mase) bio veći u djece u odnosu na odrasle, ali se smanjivao usporedo s povećanjem dobi.

U djece u dobi od 1 tjedan do 12 godina, primjena 10 mg/kg svakih 8 sati na dan dovodi do izloženosti lijeku kao kod primjene 600 mg dva puta na dan u odraslih.

U novorođenčadi do tjedan dana starosti, sistemski klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine), povećava se ubrzano u prvom tjednu života. Stoga će se u novorođenčadi kojoj se primjenjuje linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati na dan postići najveća izloženost lijeku prvi dan nakon poroda. Ipak, obimna akumulacija se ne očekuje uz navedeni režim doziranja tijekom prvog tjedna života, zbog toga što se tijekom tog razdoblja ubrzano povećava klirens lijeka.

U adolescenata (od 12 do 17 godina), farmakokinetika linezolida slična je onoj u odraslih nakon primjene doze od 600 mg. Stoga će se u adolescenata kojima se primjenjuje doza od 600 mg svakih 12 sati postići slična izloženost lijeku kao u odraslih koji dobivaju istu dozu.

Nakon jednokratne ili višekratne primjene linezolida u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati u djece sa ventrikuloperitonealnim šantom, opažena je varijabilna koncentracija linezolida u cerebrospinalnom likvoru. Terapijske koncentracije linezolida nisu konzistentno postignute ili održane u likvoru. Stoga se linezolid ne preporučuje u empirijskom liječenju djece sa infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Stariji:

Farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u bolesnika s 65 godina i starijih.

Žene:

Žene imaju nešto manji volumen distribucije nego muškarci, a prosječni klirens im je smanjen oko 20% kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije linezolida u plazmi su veće kod žena što se može djelomično opravdati razlikama u tjelesnoj težini. Budući da se prosječno vrijeme polživota linezolida

značajno ne razlikuje između žena i muškaraca, ne očekuje se da bi koncentracija lijeka u plazmi porasla iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid smanjuje plodnost i reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora pri ekspoziciji koja odgovara onoj u ljudi. U spolno zrelih životinja ovi su učinci reverzibilni. Međutim, u mladim životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja, učinci su bili ireverzibilni. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih mužjaka štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Linezolid čini se utječe na sazrijevanje spermatozoida u štakora. Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom uzrokovane promjene fertiliteta. Hipertrofija epididimisa nije uočena u pasa tretiranih tijekom mjesec dana, iako su promjene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u miševa odnosno štakora nisu pokazala teratogene učinke pri izloženosti dozama 4 puta većim odnosno jednakim onima u ljudi.

Iste koncentracije linezolida su uzrokovale toksičnost u miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu težinu i egzacerbacije normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u skupini miševa. U ženki štakora, uočena je manje značajna toksičnost pri nižim dozama od onih u kliničkim uvjetima.

Zabilježena je i blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, skraćenim preživljenjem mladunaca i blagim odstupanjima u sazrijevanju.

Prilikom parenja, ti mladunci pokazuju znakove reverzibilnog, o dozi ovisnog povećanog gubitka zametaka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertiliteta. U kunića, smanjena tjelesna težina fetusa javila se samo u prisutnosti toksičnih učinaka kod ženki (klinički znakovi, smanjeni dobitak na težini i smanjeno uzimanje hrane) pri niskom stupnju izloženosti, 0,06 puta u odnosu na očekivanu izloženost kod ljudi, temeljeno na površinama ispod krivulje (AUC). Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju se u mlijeku štakorica za vrijeme laktacije. Izmjerene koncentracije su veće od onih u plazmi ženke.

Linezolid uzrokuje reverzibilnu mijelosupresiju u štakora i pasa.

U štakora kojima se linezolid peroralno primjenjivao tijekom 6 mjeseci, uočene su ireverzibilne minimalne do blage degeneracije aksona ishijadičkog živca pri dozama od 80 mg/kg/dan; pronađena je minimalna degeneracija ishijadičkog živca u jednog mužjaka pri tim dozama nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno biopsijom. Načinjena je osjetljiva morfološka procjena perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. U 2 od 3 mužjaka štakora utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca nakon 6 mjeseci primjene lijeka, međutim, direktna povezanost s primjenom lijeka je upitna zbog akutne prirode nalaza te njegove asimetrične distribucije. Utvrđena degeneracija očnog živca bila je mikroskopski komparabilna sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom u starijih štakora te bi mogla predstavljati uobičajene promjene za tu dob.

Neklinički podaci, na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim onog opisanog u drugim dijelovima ovog sažetka. Ispitivanja kancerogenosti i onkogenosti nisu provedena zbog kratkog trajanja liječenja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glukoza hidrat
natrijev citrat dihidrat (E331)
citratna kiselina, bezvodna (E330)

kloridna kiselina (E507)
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

U otopinu za infuziju ne smiju se dodavati aditivi. Ako se linezolid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, svaki je lijek potrebno primijeniti odvojeno, u skladu s uputama za njegovu primjenu. Slično tome, ako se isti intravenski put koristi za sekvencijsku primjenu nekoliko lijekova, prije i nakon primjene linezolida potrebno je isprati infuzijski sustav nekom kompatibilnom otopinom za infuziju (vidjeti dio 6.6.).

Poznato je da je ZYVOXID otopina za infuziju fizikalno inkompatibilna sa sljedećim tvarima: amfotericin B, klorpromazin hidroklorid, diazepam, pentamidin izetionat, eritromicin laktobionat, fenitoinnatrij i sulfametoksazol/trimetoprim. Uz to, ona je kemijski inkompatibilna s ceftriakson natrijem.

6.3. Rok valjanosti

Prije otvaranja: 3 godine.

Nakon otvaranja: s mikrobiološkog stajališta, ako način otvaranja ne prevenira rizik mikrobiološke kontaminacije, proizvod se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju (u omotu i kutiji) do uporabe radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Jednokratna, višeslojna, poliolefinska vrećica za infuziju bez lateksa, spremna za upotrebu (Excel ili Freeflex), u zaštitnom aluminijskom omotu. Deset vrećica s 300 ml otopine, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za jednokratnu uporabu. Ukloniti zaštitni sloj i provjeriti stiskanjem da li vrećica negdje propušta. Ukoliko da, lijek se ne smije koristiti jer nije sterilan. Prije uporabe također treba provjeriti je li otopina bistra, jer se jedino takva može koristiti. Vrećice se ne smiju serijski spajati. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ne spajajte djelomično iskorištene vrećice. ZYVOXID otopina za infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama: 5 %-tnom glukozom za intravensku infuziju, 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida za intravensku infuziju, otopinom za injekcije Ringerovog laktata (Hartmanova otopina za injekcije).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PFIZER Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-711194389

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. studenoga 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2019.

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zyvoxid 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg linezolida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, ovalne tablete s utisnutim „ZYV“ na jednoj strani i „600“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Bolničke pneumonije
- Vanbolničke pneumonije

Zyvoxid je indiciran u odraslih za liječenje bolničkih i vanbolničkih pneumonija koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram-pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li Zyvoxid dobar odabir, važno je uzeti u obzir rezultate mikrobioloških testova ili informacije o prevalenciji rezistencije na antimikrobne lijekove među Gram-pozitivnim bakterijama (vidjeti dio 5.1.).

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-negativnim uzročnicima. Neophodna je istodobna primjena specifične terapije protiv Gram-negativnih uzročnika ako se sumnja na istodobnu infekciju Gram-negativnim bakterijama.

- Komplikirane infekcije kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4.)

Zyvoxid je indiciran u odraslih za liječenje komplikiranih infekcija kože i potkožnog tkiva **samo** u slučajevima kada je mikrobiološkim testovima utvrđena infekcija Gram-pozitivnim bakterijama osjetljivim na linezolid.

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-negativnim uzročnicima. U slučaju komplikiranih infekcija kože i potkožnog tkiva, kad postoji istodobna infekcija Gram-negativnim bakterijama, linezolid bi se trebao primjenjivati samo ako ne postoji druga alternativna terapija (vidjeti dio 4.4.). U tom slučaju mora se istodobno započeti i terapiju protiv Gram-negativnih bakterija.

Liječenje linezolidom započinje se u bolničkim uvjetima, nakon konzultacije s liječnikom specijalistom kao što je mikrobiolog ili infektolog.

U obzir treba uzeti i važeće službene smjernice o pravilnoj primjeni antimikrobne terapije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Zyvoxid otopina za infuziju, tablete ili suspenzija za oralnu primjenu se mogu primijeniti kao početna terapija. Parenteralni oblik linezolida se može u bilo koje vrijeme zamijeniti tabletama ili suspenzijom kada je to klinički indicirano, bez prilagodbe doze jer je peroralna bioraspodivnost linezolida oko 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje terapije za odrasle osobe:

Trajanje liječenja ovisi o uzročniku, mjestu i težini infekcije te o kliničkom odgovoru bolesnika.

Prikazane preporuke o dužini liječenja temeljene su na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke infekcije, ali to nije procjenjivano u kliničkim ispitivanjima.

Maksimalno preporučeno trajanje terapije je 28 dana (vidjeti dio 4.4.). Sigurnost i djelotvornost primjene linezolida u razdoblju duljem od 28 dana nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4.).

Za infekcije koje su popraćene bakterijemijom nije potrebno povećavati preporučenu dozu niti trajanje liječenja.

Preporučena doza za infuzijsku otopinu i tablete, odnosno suspenziju je ista, kako slijedi:

Infekcije	Doziranje	Trajanje liječenja
Bolnička pneumonija	600 mg dva puta na dan	10-14 uzastopnih dana
Vanbolnička pneumonija		
Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva	600 mg dva puta na dan	

Stariji:

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min):

Nije potrebno prilagođavanje doze. Budući da nije poznat klinički značaj veće izloženosti (do 10 puta) dvama primarnim metabolitima linezolida u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, preporuča se oprez, odnosno primjena linezolida samo u slučaju kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

Kako se oko 30% primijenjene doze izlučuje tijekom 3-satne hemodijalize, linezolid je potrebno primjenjivati nakon dijalize. Primarni metaboliti linezolida se također, u određenoj mjeri, mogu odstraniti dijalizom, ali je koncentracija tih metabolita i nakon dijalize značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili u onih s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

Stoga je linezolid potrebno primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti hemodijalizi, odnosno samo onda kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

Do sada nema dovoljno iskustva s primjenom linezolida u bolesnika koji su podvrgnuti kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) ili alternativnim postupcima liječenja zatajivanja bubrega (osim hemodijalize).

Oštećenje jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, budući da su klinički podaci o primjeni limitirani, preporuča se linezolid primjeniti samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost linezolida u djece (< 18 godina) nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene:

Preporučena doza linezolida primjenjuje se peroralno, dva puta na dan. Tablete se primjenjuju peroralno, neovisno o hrani.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Linezolid se ne smije primijenjivati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji inhibiraju monoaminooksidazu A ili B (fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid), odnosno tijekom najmanje dva tjedna po prestanku uzimanja istih.

Osim u slučaju ustanova koje posjeduju mogućnost stalnog nadzora i monitoriranja krvnog tlaka, linezolid se ne smije primijenjivati u bolesnika sa sljedećim bolestima ili istodobno sa sljedećom terapijom:

- Nekontrahirana hipertenzija, feokromocitom, karcinoid, tireotoksikoza, bipolarna depresija, shizoafektivni poremećaj, akutna stanja konfuzije.
- Inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4.), triciklički antidepressivi, agonisti serotoninskih 5-HT₁ receptora (triptani), direktni ili indirektni simpatomimetici (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamine), vazoaktivni lijekovi (adrenalin, noradrenalin), dopaminergički lijekovi (dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci dobiveni ispitivanjima provedenim na životinjama ukazuju na mogućnost prolaska linezolida u majčino mlijeko pa stoga dojenje treba prekinuti prije i tijekom primjene linezolida (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika koji su primali linezolid zabilježena je mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju). U slučajevima s poznatim ishodom, po prestanku terapije linezolidom, vrijednosti hematoloških parametara povisile su se prema razinama prije početka terapije. Čini se da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici mogu biti pod većim rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se može javiti češće u bolesnika s insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi. Stoga se preporuča pomno praćenje krvne slike u bolesnika koji imaju anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju u anamnezi; koji istodobno primaju lijekove koji mogu sniziti vrijednosti hemoglobina, smanjiti broj krvnih stanica ili nepovoljno djelovati na broj ili funkciju trombocita; s teškom insuficijencijom bubrega te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se tim bolesnicima može primijeniti samo ako je moguć pažljivi nadzor kompletne krvne slike (uključujući hemoglobin).

Ako dođe do ozbiljne mijelosupresije za vrijeme primjene linezolida, treba prekinuti liječenje, osim ako se smatra da je apsolutno neophodno nastaviti liječenje, pri čemu treba intenzivno nadzirati krvnu sliku te provoditi odgovarajuće strategije upravljanja.

Nadalje, preporuča se tjedna kontrola kompletne krvne slike (uključujući hemoglobin) i diferencijalne krvne slike bolesnika koji primaju linezolid, neovisno o početnom stanju krvne slike.

U kliničkim ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka, zabilježena je viša incidencija ozbiljnih anemija u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. U ovih bolesnika je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju zabilježeni su i post-marketinški, češće u bolesnika koji su primali linezolid dulje od 28 dana.

Zabilježeni su slučajevi sideroblastične anemije nakon stavljanja lijeka na tržište. U slučajevima za koje se znao početak liječenja, većina je bolesnika primala linezolid dulje od 28 dana. Većina se bolesnika potpuno oporavila nakon prekida primjene linezolida, s liječenjem ili bez liječenja anemije.

Nejednaka smrtnost u kliničkim ispitivanjima, u bolesnika s Gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera

Opažena je povećana smrtnost bolesnika liječenih s linezolidom, u odnosu na vankomicin/dikloksacilin/oksalicilin, u otvorenom ispitivanju na teškim bolesnicima s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21,5%) naprama 58/363 (16,0%)]. Osnovni faktor koji je utjecao na stopu smrtnosti bio je početni status infekcije Gram-pozitivnim bakterijama. Stopa smrtnosti bila je slična u bolesnika s infekcijama uzrokovanim isključivo Gram-pozitivnim bakterijama (omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) 0,96; 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI): 0,58-1,59), ali je bila značajno viša ($p=0,0162$) u kraku s linezolidom u bolesnika s bilo kojim drugim patogenom ili bez patogena na početku (OR 2,48; 95% CI: 1,38-4,46). Najveća razlika javila se za vrijeme liječenja te 7 dana nakon prestanka primjene ispitivanog lijeka. Više bolesnika u kraku s linezolidom inficirano je Gram-negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja te umrlo od infekcija uzrokovanih Gram-negativnim patogenima i polimikrobnim patogenima. Stoga, u kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid treba primijeniti u bolesnika s poznatom ili mogućom infekcijom Gram-negativnim bakterijama samo u slučaju kada nisu moguće druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.1.). U tim slučajevima treba istodobno započeti i s primjenom antibiotika koji djeluju na Gram-negativne bakterije.

Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika

Dijareja i kolitis, povezani s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridium difficile*, zabilježeni su s gotovo svim antibioticima, uključujući i linezolid i mogu varirati od slabih dijareja do letalnog kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju ozbiljnu dijareju za vrijeme ili nakon primjene linezolida. Ako se sumnja ili potvrdi dijareja ili kolitis povezan s primjenom antibiotika, potrebno je prekinuti antibakterijsko liječenje, uključujući i linezolid te odmah primijeniti odgovarajuće mjere. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani u tom slučaju.

Laktatna acidoza

Pri primjeni linezolida zabilježena je laktatna acidoza. Bolesnici koji razviju znakove i simptome metaboličke acidoze, uključujući i mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, niske vrijednosti bikarbonata, ili hiperventiliraju za vrijeme primjene linezolida, zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje. Ako dođe do laktatne acidoze, potrebno je razmotriti moguću korist nastavka primjene u odnosu na moguće rizike.

Disfunkcija mitohondrija

Linezolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. Nuspojave poput laktatne acidoze, anemije i neuropatije (optičke i periferne) mogu se javiti kao rezultat navedene inhibicije; one su češće kada se lijek koristi dulje od 28 dana.

Serotoninski sindrom

Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istodobnom primjenom linezolida i serotonergičkih lijekova, uključujući antidepressive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Stoga je istodobna primjena linezolida i serotonergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.), osim ako je to prijeko potrebno. U tim slučajevima, bolesnike treba pažljivo nadzirati obzirom na znakove i simptome serotoninskog sindroma, kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. Ukoliko se jave ovi simptomi, liječnici bi trebali razmotriti prekid jednog ili oba lijeka. Ako se prekine primjena serotonergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

Periferna i optička neuropatija

Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija i optički neuritis ponekad progredirajući do gubitka vida, zabilježeni su u bolesnika koji su primali Zyvoxid; zabilježeni su primarno u bolesnika liječenih dulje od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, kao što su promjena u oštini vida, promjene u opažanju boja, zamućenje vida ili smetnje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje hitna procjena, uz upućivanje oftalmologu, ako je neophodno. Ako neki od bolesnika uzima Zyvoxid dulje od preporučenih 28 dana, potrebno je redovito nadzirati funkciju vida.

Ako se javi periferna ili optička neuropatija, treba razmotriti prednosti nastavka liječenja Zyvoxidom u odnosu na potencijalne rizike.

Može biti povećan rizik pojave neuropatije u bolesnika koji uz linezolid istodobno uzimaju ili su nedavno uzimali antituberkulotike.

Konvulzije

Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih Zyvoxidom. U većini slučajeva, u tih su bolesnika u anamnezi zabilježeni napadaji ili faktori rizika. Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnika ako imaju napadaje u anamnezi.

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Međutim, u dozama u kojima se primjenjuje kao antibakterijska terapija ne uzrokuje antidepressivni učinak. Postoje ograničeni podaci dobiveni iz ispitivanja interakcija linezolida, kao i o sigurnosti primjene linezolida u bolesnika koji zbog druge bolesti odnosno istodobne terapije mogu biti pod povećanim rizikom inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima osim u slučaju kad je moguće kontinuirano pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Primjena uz hranu bogatu tiraminom

Bolesnike je potrebno uputiti da ne konzumiraju veće količine hrane bogate tiraminom (vidjeti dio 4.5.).

Superinfekcije

U kliničkim ispitivanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.

Korištenje antibiotika može ponekad rezultirati u prekomjernom rastu neosjetljivih mikroorganizama. Npr, u približno 3% bolesnika koji su primali linezolid u preporučenim dozama, javila se tijekom kliničkih ispitivanja kandidijaza, povezana s primjenom lijeka. Ako tijekom liječenja dođe do superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Posebne populacije

Linezolid treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Preporučeno je primjenjivanje linezolida u bolesnika s teškim oštećenjem jetre samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Utjecaj na plodnost

Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i uzrokovao promjene u morfologiji sperme u odraslih mužjaka štakora pri dozama izloženosti sličnim onima u ljudima; moguće nuspojave linezolida na reproduktivni sustav u muškaraca nisu poznate (vidjeti dio 5.3.).

Klinička ispitivanja

Sigurnost i djelotvornost linezolida pri primjeni duljoj od 28 dana nisu ustanovljene.

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s dijabetičkim stopalom, dekubitusom ili ishemičkim povredama, teškim opeklinama ili gangrenom. Stoga je ograničeno iskustvo u primjeni linezolida u liječenju navedenih bolesti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Podaci iz ispitivanja interakcija su ograničeni, kao i podaci o sigurnosti istodobne primjene linezolida s drugim lijekovima koji mogu povećati rizik MAO inhibicije. Stoga se ne preporučuje primjenjivati linezolid u takvim slučajevima osim ukoliko je moguće trajno pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Potencijalne interakcije koje dovode do hipertenzije

U normotenzivnih zdravih dobrovoljaca, linezolid je potencirao porast tlaka uzrokovan primjenom pseudoefedrina i fenilpropanolamin hidroklorida. Usporedna primjena s pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom dovela je do prosječnog porasta sistoličkog krvnog tlaka za 30-40 mmHg, dok je primjena samog linezolida dovela do prosječnog porasta za 11-15 mmHg, samog pseudoefedrina ili fenilpropanolamina za 14-18 mmHg, a samog placeba za 8-11 mmHg. Slična ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika nisu do sada provedena. Preporuča se da se doze lijekova s vazoaktivnim učinkom, uključujući dopaminergičke lijekove, pažljivo titriraju do postizanja željenog odgovora, kada se primjenjuju istodobno s linezolidom.

Potencijalne serotonergičke interakcije

Potencijalne interakcije s dekstrometorfanom ispitivane su u zdravih dobrovoljaca. Ispitanicima je primijenjen dekstrometorfan (dvije doze od 20 mg u razmaku od 4 sata) s ili bez linezolida. U zdravih dobrovoljaca koji su dobivali linezolid i dekstrometorfan, nisu uočeni znakovi serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, rumenilo, dijaforeza i hiperpireksija).

Post-marketinško iskustvo: prijavljen je jedan slučaj pojave učinaka nalik na serotoninski sindrom u bolesnika koji je istodobno uzimao linezolid i dekstrometorfan, koji su se povukli nakon prekida primjene oba lijeka.

Tijekom kliničke primjene linezolida istodobno sa serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Liječenje bolesnika u kojih je istodobna primjena linezolida i serotonergičkih lijekova neophodna prikazano je u dijelu 4.4.

Primjena uz hranu bogatu tiraminom

Nisu uočeni značajni učinci na tlak u ispitivanja koji su dobivali linezolid i manje od 100 mg tiramina. Može se zaključiti da je potrebno samo izbjegavati unošenje velikih količina hrane i pića koji sadrže veću

količinu tiramina (zreliji sirevi, ekstrakti kvasca, nedestilirana alkoholna pića i fermentirani proizvodi od soje, kao što je umak od soje i sl.).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

Razina metaboliziranja linezolida putem citokrom-P450 (CYP) enzimskog sustava je ispod razine detekcije. Linezolid ne inhibira niti jedan od klinički značajnih humanih CYP izoformi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Slično tome, linezolid ne inducira P450 izoenzime u štakora. Stoga se ne očekuju CYP450 inducirane interakcije tijekom primjene linezolida.

Rifampicin

Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida proučavan je u 16 zdravih muških dobrovoljaca kojima je primijenjeno 600 mg linezolida dva puta na dan tijekom 2,5 dana s ili bez primjene rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je povisio C_{max} i AUC linezolida prosječno za 21% (90% CI: 15, 27) i prosječno 32% (90% CI: 27, 37). Mehanizam ove interakcije i njezin klinički značaj nisu poznati.

Varfarin

Kad je varfarin primijenjen tijekom liječenja linezolidom i to u stanju dinamičke ravnoteže, uočeno je smanjenje prosječnog maksimalnog INR-a za 10 %, te smanjenje površine ispod krivulje (AUC INR) za 5 %. Nema dovoljno podataka temeljem kojih bi se mogao odrediti klinički značaj ovih rezultata, ako uopće postoji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni linezolida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude također postoji.

Linezolid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim kad je to neophodno potrebno, tj. samo onda kada očekivana korist nadvladava mogući rizik.

Dojenje

Podaci u životinjapokazuju da se linezolid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti prije i za vrijeme liječenja linezolidom.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, linezolid je prouzročio smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da postoji moguća opasnost od pojave omaglica ili smetnji vida (kako je opisano u dijelovima 4.4. i 4.8.) tijekom primjene linezolida te da ne bi smjeli voziti automobil ili upravljati strojevima ukoliko se pojavi neki od navedenih simptoma.

4.8. Nuspojave

Podaci o nuspojavama, s učestalošću temeljenoj na podacima o svim slučajevima, koji su prikazani u ovom dijelu dobiveni su iz kliničkih ispitivanja provedenih u više od 2000 odraslih bolesnika liječenih preporučenim dozama linezolida, u trajanju do 28 dana.

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev (8,4%), glavobolja (6,5%), mučnina (6,3%) i povraćanje (4,0%).

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka uslijed kojih je prekinuta daljnja terapija bile su: glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje. Oko 3% bolesnika je prekinulo daljnje liječenje zbog nuspojave povezane s primjenom lijeka.

Dodatne nuspojave zabilježene nakon stavljanja u promet navedene su u tablici dolje pod "Nepoznato", s obzirom da se iz dostupnih podataka ne može procijeniti njihova učestalost.

Zabilježene su nuspojave za vrijeme liječenja linezolidom sa sljedećom učestalošću: vrlo često: ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	vaginitis	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis*		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija*†	leukopenija*, neutropenija, trombocitopenija*, eozinofilija	pancitopenija*		mijelosupresija*, sideroblastična anemija*
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatrijemija			laktatna acidoza*
Psijhijatrijski poremećaji	insomnija				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus), omaglica	konvulzije*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**, periferna neuropatija*
Poremećaji oka		zamagljen vid*	poremećaji vidnog polja*		optička neuropatija*, optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštine vida*, promjene u raspoznavanju boja*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Srčani poremećaji		aritmija (tahikardija)			
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	tranzitorne ishemijske atake, flebitis, tromboflebitis			
Poremećaji probavnog sustava	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizirana ili općenita bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pakreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, omekšana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika.	površinska diskoloracija zuba		
Poremećaji jetre i žući	odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije: povećane vrijednosti AST, ALT ili alkalne fosfataze	povećane vrijednosti ukupnog bilirubina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip	urtikarija, dermatitis, dijaforeza			bulozne promjene kože kao one opisane kod Stevens- Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize, angioedem, alopecija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povećane vrijednosti ureje u krvi	zatajenje bubrega, povećane vrijednosti kreatinina, poliurija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		vulvovaginalni poremećaji			
Opći poremećaji i reakcije na	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu			

Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
mjestu primjene		primjene injekcije, pojačana žeđ			
Pretrage	<u>Biokemijski parametri:</u> Povišene vrijednosti LDH, kreatinin kinaze, lipaze, amilaze glukoze na tašte. Snižene vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija. Povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata. <u>Hematologija:</u> Povišen broj neutrofila ili eozinofila. Smanjen haemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita. Povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita.	<u>Biokemijski parametri:</u> Povišene vrijednosti natrija ili kalcija. Smanjene vrijednosti glukoze (koja nije na tašte). Povišene ili snižene vrijednosti klorida. <u>Hematologija</u> Povišen broj retikulocita. Smanjen broj neutrofila.			

* Vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.

† Vidjeti dolje

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrale su se ozbiljnima u pojedinačnim slučajevima: lokalizirana abdominalna bol, tranzitorne ishemijske atake i hipertenzija.

† U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je linezolid primjenjivan u trajanju do 28 dana, zabilježena je pojava anemije u 2,0% bolesnika. U programima milosrdnog davanja lijeka u bolesnika s po život opasnim infekcijama te drugim bolestima, postotak bolesnika koji su razvili anemiju tijekom liječenja linezolidom u trajanju ≤28 dana bio je 2,5% (33/1326), u usporedbi s 12,3% (53/430) kad je liječenje trajalo >28 dana. Udio bolesnika u kojih je zabilježena teška anemija koja je zahtijevala

transfuziju bio je 9% (3/33) u bolesnika liječenih ≤28 dana naprama 15 % (8/53) u onih liječenih >28 dana.

Pedijatrijska populacija

Podaci sigurnosti primjene linezolida iz kliničkih ispitivanja provedenih u više od 500 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 17. godine života) ne pokazuju razliku sigurnosnog profila linezolida u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi sa sigurnosnim profilom lijeka u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Nije poznat specifičan antidot.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Sljedeći podaci mogu biti korisni u slučaju predoziranja: Preporučuje se suportivna njega istodobno s održavanjem glomerularne filtracije. Oko 30% primijenjene doze linezolida se uklanja tijekom 3-satne hemodijalize, ali nema podataka o uklanjanju linezolida pomoću peritonealne dijalize ili hemoperfuzije. Dva primarna metabolita se također uklanjaju u istom omjeru hemodijalizom.

Znakovi toksičnosti u štakora nakon primjene linezolida u dozi od 3000 mg/kg/dan su smanjena aktivnost i ataksija. U pasa koji su primili 2000 mg/kg/dan došlo je do povraćanja i tremora.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotici za sustavnu primjenu, ATK oznaka: J01XX08

Osnovna svojstva:

Linezolid je sintetska, antibakterijska tvar koja pripada novoj skupini antibiotika, oksazolidinonima. Posjeduje *in vitro* aktivnost spram aerobnih Gram-pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina i posjeduje jedinstven mehanizam djelovanja. Veže se na određeno mjesto na bakterijskom ribosomu (23S na 50S podjedinici) i sprječava stvaranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa što je osnovni dio translacijskog procesa.

Postantibiotski učinak linezolida u *in vitro* uvjetima na *Staphylococcus aureus* traje oko 2 sata. Kada se isto mjeri na animalnim modelima, iznosi 3,6 sati za *Staphylococcus aureus* i 3,9 sati za *Streptococcus pneumoniae*. Glavni farmakodinamički čimbenik djelotvornosti u ispitivanjima na životinjama je bilo vrijeme tijekom kojeg koncentracija linezolida u plazmi nadmašuje MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) za uzročnika infekcije.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), za osjetljive sojeve stafilokoka i enterokoka je ≤ 4 mg/l, a za rezistentne sojeve je >4 mg/l. Za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) granične vrijednosti za osjetljive sojeve su ≤ 2 mg/l, a za rezistentne >4 mg/l.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koja nije povezana sa pojedinom vrstom za osjetljive sojeve iznosi ≤ 2 mg/l, a za rezistentne sojeve >4 mg/l. Ova granica utvrđena je temeljem farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovisi o raspodjeli MIK unutar pojedinih vrsta. Ti podaci se odnose samo za one mikroorganizme kojima nije utvrđena specifična granična vrijednost MIK i nisu primjenjivi na one vrste kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine sojeve može varirati s vremenom i s obzirom na zemljopisni položaj. Stoga je informacija o lokalnoj rezistenciji poželjna, pogotovo kada se provodi liječenje težih infekcija. Po potrebi se može zatražiti savjet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u liječenju nekih infekcija upitna.

Osjetljivi organizmi:

Gram-pozitivni aerobi: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus**, koagulaza negativni stafilokoki, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, streptokoki skupine C, streptokoki skupine G

Gram-pozitivni anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus* sp.

Rezistentni mikroorganizmi:

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria sp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas sp.

*klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive mikroorganizme u odobrenim indikacijama

Linezolid pokazuje i određenu *in-vitro* aktivnost prema sljedećim mikroorganizmima: *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, međutim, ti su podaci nedostadni da bi se potvrdila i klinička učinkovitost.

Rezistencija

Križna rezistencija

Mehanizam djelovanja linezolida razlikuje se od drugih skupina antibiotika. *In vitro* ispitivanja na kliničkim izolatima (uključujući i meticilin-rezistentne stafilokoke, vankomicin-rezistentne enterokoke te penicilin i eritromicin-rezistentne streptokoke) upućuju da je linezolid najčešće učinkovit i spram onih mikroorganizama koji su rezistentni na jednu ili više drugih skupina antimikrobnih lijekova.

Rezistencija na linezolid povezana je s točkastom mutacijom na 23S rRNA.

Naglo smanjenje osjetljivosti na linezolid zamjećeno je prilikom njegove primjene a potvrđeno je i tijekom primjene drugih antibiotika koji se koriste u liječenju teških i/ili dugotrajnih infekcija. Prijavljena je rezistencija na linezolid kod enterokoka, *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativnog stafilokoka. Rezistencija je povezana sa produljenim liječenjem, prisutnošću prostetskih materijala i nemogućnošću dreniranja apscesa. Ukoliko se u bolnici izoliraju mikroorganizmi rezistentni na antibiotik važno je postaviti pravila za kontrolu širenja infekcije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji:

U otvorenom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od rođenja do 11 godine starosti, ispitivana je djelotvornost linezolida (10 mg/kg svakih 8h) te je uspoređivana s djelotvornošću vankomicina (10-15 mg/kg svakih 6-24h) u liječenju infekcija uzrokovanih suspektno ili dokazano rezistentnim Gram-pozitivnim uzročnicima (uključujući bolničke pneumonije, komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva, bakterijemije uzrokovane prisutnošću katetera, bakterijemije nepoznatog uzroka i ostale infekcije). Stope kliničkog izlječenja u kliničkoj populaciji iznosile su 89,3% (134/150) za linezolid i 84,5% (60/71) za vankomicin (95% CI: -4,9; 14,6).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Linezolid primarno sadrži (s)-linezolid koji je biološki aktivan te se metabolizira tako da formira inaktivne derivate.

Apsorpcija

Linezolid se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već unutar dva sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida je oko 100% (peroralno i intravensko doziranje praćeno u križnoj studiji).

Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka, a apsorpcija nakon primjene oralne suspenzije slična je onoj postignutoj primjenom filmom obloženih tableta.

Maksimalna i minimalna koncentracija linezolida u plazmi (C_{max} i C_{min}) u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene doze od 600 mg dva puta na dan, iznosile su 15,1 [2,5] mg/l odnosno 3,68 [2,68] mg/l (prosječna vrijednost i [standardna devijacija]).

U drugoj studiji, nakon peroralne primjene 600 mg linezolida dva puta dnevno do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, C_{max} i C_{min} su iznosile 21,2 [5,8] mg/l odnosno 6,15 [2,94] mg/l. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do drugog dana doziranja.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 40-50 l kod zdravih odraslih osoba i odgovara ukupnom sadržaju vode u tijelu. Za proteine plazme se veže oko 31% i ono ne ovisi o koncentraciji.

Koncentracije linezolida određivane su u različitim tjelesnim tekućinama u određenog broja zdravih dobrovoljaca nakon višekratnog doziranja. Omjer linezolida u slini i znoju u odnosu na plazmu je 1,2 : 1,0, odnosno 0,55 : 1,0. Isti odnos za površinsku tekućinu epitela i alveolarne stanice pluća iznosi 4,5 : 1,0, odnosno 0,15 : 1,0 kada se mjeri pri maksimalnoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže.

U maloj studiji u bolesnika s ventrikuloperitonealnim "shunt"-ovima i u osnovi neupaljenim moždanim ovojnicama, odnos koncentracije linezolida u cerebrospinalnom likvoru prema maksimalnoj koncentraciji u plazmi iznosio je 0,7 : 1,0 nakon višekratnog doziranja.

Biotransformacija

Linezolid se primarno metabolizira oksidacijom morfolinskog prstena, što rezultira uglavnom formiranjem dva inaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena; aminoetoksiacetatne kiseline (PNU-142300) i hidroksietil glicina (PNU-142586). Hidroksietil glicin je pretežni metabolit kod ljudi i pretpostavlja se da se stvara neenzimatskim procesima. Aminoetoksiacetatna kiselina je prisutna u manjoj mjeri. Drugi, rjeđi, inaktivni metaboliti su također opisani.

Eliminacija

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do srednje uznapređovalom bubrežnom insuficijencijom, linezolid se u stanju dinamičke ravnoteže primarno izlučuje urinom kao PNU-142586 (40%), u nepromijenjenom obliku (30%) i kao PNU-142300 (10%). U fecesu se lijek ne nalazi u nepromijenjenom obliku ali se 6% odnosno 3% svake doze pojavljuje u obliku PNU-142586, odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno 5-7 sati.

Oko 65% ukupnog klirensa linezolida se odvija putem koji nije bubrežni. Manji stupanj nelinearnosti u izlučivanju linezolida je uočen s povećanjem doze. Razlog tome je, čini se, slabiji renalni i nerenalni klirens kod većih koncentracija linezolida. Međutim, razlika u klirensu je vrlo mala i ne utječe značajno na poluvrijeme eliminacije.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje bubrega

Nakon jedne doze od 600 mg, uočena je 7-8 puta veća izloženost dvama primarnim metabolitima linezolida u plazmi u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Međutim, površina ispod krivulje se za osnovni lijek nije promijenila. Iako se hemodijalizom mogu djelomično odstraniti glavni metaboliti linezolida, ipak je koncentracija metabolita u plazmi nakon jednokratnog doziranja značajno veća nakon provedene dijalize nego što se može izmjeriti u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjereno teškom insuficijencijom bubrega.

U 24 bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, od kojih je 21 bio podvrgnut redovitoj hemodijalizi, vršna koncentracija dva glavna metabolita u plazmi nakon višednevne primjene linezolida bila je 10 puta veća od one u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine linezolida u plazmi nisu bile promijenjene.

Klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen jer su dostupni podaci o sigurnosti primjene ograničeni. (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje jetre

Temeljem limitiranih dostupnih podataka može se ustvrditi da farmakokinetika PNU-142300 i PNU-142586, u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij A ili B), nije promijenjena. Farmakokinetika linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij C) nije proučavana. Budući da se linezolid metabolizira neenzimatskim procesima, oštećenje jetre ne bi trebalo značajnije mijenjati njegov metabolizam (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija (mlađih od 18 god.)

Još uvijek nije sa sigurnošću utvrđena sigurnost i djelotvornost linezolida u djece i adolescenata (mlađih od 18 god.) te se stoga njegova primjena u toj dobnoj supini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2.). Potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdilo učinkovito i sigurno doziranje. Farmakokinetičke studije ukazuju da je nakon pojedinačnih i višestrukih doza u djece (1 tjedan do 12 godina), klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne mase) bio veći u djece u odnosu na odrasle, ali se smanjivao usporedo s povećanjem dobi.

U djece u dobi od 1 tjedan do 12 godina, primjena 10 mg/kg svakih 8 sati na dan dovodi do izloženosti lijeku kao kod primjene 600 mg dva puta na dan u odraslih.

U novorođenčadi do tjedan dana starosti, sistemski klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine), povećava se ubrzano u prvom tjednu života. Stoga će se u novorođenčadi kojoj se primjenjuje linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati na dan postići najveća izloženost lijeku prvi dan nakon poroda. Ipak,

obimna akumulacija se ne očekuje uz navedeni režim doziranja tijekom prvog tjedna života, zbog toga što se tijekom tog razdoblja ubrzano povećava klirens lijeka.

U adolescenata (od 12 do 17 godina), farmakokinetika linezolida slična je onoj u odraslih nakon primjene doze od 600 mg. Stoga će se u adolescenata kojima se primjenjuje doza od 600 mg svakih 12 sati postići slična izloženost lijeku kao u odraslih koji dobivaju istu dozu.

Nakon jednokratne ili višekratne primjene linezolida u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati u djece sa ventrikuloperitonealnim šantom, opažena je varijabilna koncentracija linezolida u cerebrospinalnom likvoru. Terapijske koncentracije linezolida nisu konzistentno postignute ili održane u likvoru. Stoga se linezolid ne preporučuje u empirijskom liječenju djece sa infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Stariji

Farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u bolesnika s 65 godina i starijih.

Žene

Žene imaju nešto manji volumen distribucije nego muškarci, a prosječni klirens im je smanjen oko 20% kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije linezolida u plazmi veće su kod žena, što se može djelomično opravdati razlikama u tjelesnoj težini. Budući da se prosječno vrijeme poluživota linezolida značajno ne razlikuje između žena i muškaraca, ne očekuje se da bi koncentracija lijeka u plazmi porasla iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid smanjuje plodnost i reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora pri ekspoziciji koja odgovara onoj u ljudi. U spolno zrelih životinja ovi su učinci reverzibilni. Međutim, u mladim životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja, učinci su bili ireverzibilni. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih mužjaka štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Linezolid čini se utječe na sazrijevanje spermatozoida u štakora. Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom uzrokovane promjene fertilitnosti. Hipertrofija epididimisa nije uočena u pasa tretiranih tijekom mjesec dana, iako su promjene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u miševa odnosno štakora nisu pokazala teratogene učinke pri izloženosti dozama 4 puta većim odnosno jednakim onima u ljudi.

Iste koncentracije linezolida su uzrokovale toksičnost u miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu težinu i egzacerbacije normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u skupini miševa. U ženki štakora, uočena je manje značajna toksičnost pri nižim dozama od onih u kliničkim uvjetima.

Zabilježena je i blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, skraćenim preživljenjem mladunaca i blagim odstupanjima u sazrijevanju. Prilikom parenja, ti mladunci pokazuju znakove reverzibilnog, o dozi ovisnog povećanog gubitka zametaka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertilitnosti.

U kunića, smanjena tjelesna težina fetusa javila se samo u prisutnosti toksičnih učinaka kod ženki (klinički znakovi, smanjeni dobitak na težini i smanjeno uzimanje hrane) pri niskom stupnju izloženosti, 0,06 puta u odnosu na očekivanu izloženost kod ljudi, temeljeno na površinama ispod krivulje (AUC). Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeku štakorica za vrijeme laktacije. Izmjerene koncentracije su veće od onih u plazmi ženke.

Linezolid uzrokuje reverzibilnu mijelosupresiju u štakora i pasa.

U štakora kojima se linezolid peroralno primjenjivao tijekom 6 mjeseci, uočene su ireverzibilne minimalne do blage degeneracije aksona ishijadičkog živca pri dozama od 80 mg/kg/dan; pronađena je minimalna degeneracija ishijadičkog živca u jednog mušjaka pri tim dozama nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno biopsijom. Načinjena je osjetljiva morfološka procjena perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. U 2 od 3 mušjaka štakora utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca nakon 6 mjeseci primjene lijeka, međutim, direktna povezanost s primjenom lijeka je upitna zbog akutne prirode nalaza te njegove asimetrične distribucije. Utvrđena degeneracija očnog živca bila je mikroskopski komparabilna sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom u starijih štakora te bi mogla predstavljati uobičajene promjene za tu dob.

Neklinički podaci, na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim onog opisanog u drugim dijelovima ovog sažetka. Ispitivanja kancerogenosti i onkogenosti nisu provedena zbog kratkog trajanja liječenja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat, vrste A

hidroksipropilceluloza (E463)

magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 400

karnauba vosak (E903)

bijela boja ovojnice, Opadry white, YS-1-18202-A

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 tableta u PVC/Al blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PFIZER Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-202569569

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. studenoga 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA:

Lipanj, 2019.