SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Linezolid Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 2 mg linezolida.
Svaka infuzijska vrećica ili bočica s 300 ml otopine sadrži 600 mg linezolida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svakih 300 ml također sadrži 13,7 g glukoze i 114 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Freeflex vrećica: Izotonična, bistra, gotovo bez čestica, bezbojna do žućkasta otopina.
KabiPac bočica: Izotonična, bistra, gotovo bez čestica, bezbojna do žućkasta ili blago smećkasta otopina.

pH: 4,6 – 5,0
Osmolarnost: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Bolničke pneumonije
- Izvanbolnički stečene pneumonije

Linezolid Kabi je indiciran za liječenje bolničkih i izvanbolnički stečenih pneumonija koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li Linezolid Kabi 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.

- Kompliciranе infekcije kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4)

Linezolid Kabi je indiciran za liječenje kompliciranih infekcija kože i potkožnog tkiva u odraslih **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

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

terapija (vidjeti dio 4.4). U tom slučaju se mora istodobno započeti i terapija protiv Gram negativnih bakterija.
Liječenje linezolidom smije započeti samo u bolničkim uvjetima, nakon konzultacije s liječnikom specijalistom kao što je mikrobiolog ili infektolog.

Treba uzeti u obzir i važeće službene smjernice o pravilnoj primjeni antimikrobne terapije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Linezolid Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju, može se primijeniti kao početna terapija.
Bolesnicima koji su započeli liječenje parenteralnim oblikom linezolida, terapija se može zamijeniti peroralnom formulacijom kada je to klinički indicirano. Pri tome, nije potrebna prilagodba doze jer je bioraspoloživost linezolida nakon peroralne primjene oko 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje liječenja za odrasle osobe:
Trajanje liječenja ovisi o uzročniku, mjestu i težini infekcije te o kliničkom odgovoru bolesnika.

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

Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 28 dana (vidjeti dio 4.4). Djelotvornost i sigurnost primjene linezolida u razdoblju duljem od 28 dana nisu utvrđene (vidjeti dio 4.4).

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

Preporučena doza za infuzijsku otopinu je kako slijedi:

Infekcije	**Doziranje**	**Trajanje liječenja**
Bolnička pneumonija	600 mg dva puta na dan	10-14 dana uzastopno
Izvanbolnički stečena pneumonija		
Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva	600 mg dva puta na dan	

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.

Stariji bolesnici:
Nije potrebno prilagođavanje doze.

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

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Teško oštećenje funkcije 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 teškom insuficijencijom bubrega, preporuča se osobit oprez, odnosno primjenu 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 u bolesnika koji primaju ovakvu terapiju. 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 funkcije 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).

Način primjene
Preporučena doza linezolida primjenjuje se intravenski dva puta na dan.

Način primjene: u venu

Preporučena doza linezolida primjenjuje se u periodu od 30-120 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 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 primjenjivati u bolesnika sa sljedećim bolestima ili istodobno sa sljedećom terapijom:

- Bolesnici sa nekontroliranom hipertenzijom, feokromocitomom, karcinoidom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije.
- Bolesnici koji uzimaju neke od sljedećih lijekova: inhibitore ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4),, tricikličke antidepresive, agoniste serotoninskih 5-HT_1 receptora (triptani), direktne ili indirektne simpatomimetike (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamine), vazoaktivne lijekove (epinefrin, norepinefrin), dopaminergičke lijekove (dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

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

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

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 teškim oštećenjem funkcije bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi, i u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se preporuča pomno praćenje krvne slike u bolesnika: koji imaju anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju u anamnezi; koji istovremeno primaju lijekove koji mogu sniziti vrijednosti hemoglobina, smanjiti broj krvnih stanica ili nepovoljno djelovati na broj ili funkciju trombocita; s teškom insuficijenijom bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana.
Linezolid se tim bolesnicima smije primijeniti samo ako je moguć pažljivi nadzor razine hemoglobina, krvne slike i broja trombocita.

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 liječenja.

Nadalje, potrebna je tjedna kontrola kompletne krvne slike (uključujući hemoglobin, trombocite te ukupne i diferencijalne vrijednosti leukocita) bolesnika koji primaju linezolid, neovisno o početnom stanju krvne slike.

U ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka, zabilježena je viša incidencija ozbiljnih anemija u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. Kod ovih bolesnika je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju zabilježeni su i postmarketinški, 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, sa 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/oksacilin, u otvorenom ispitivanju na teškim bolesnicima s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21.5%) vs 58/363 (16.0%)].
Osnovi 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 (odnos vjerojatnosti izloženosti (odds ratio) 0,96; 95% interval pouzdanosti: 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 (odnos vjerojatnosti izloženosti (odds ratio) 2,48; 95% interval pouzdanosti: 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 polimikrobnih infekcija. Stoga, u kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid se smije 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 istovremeno započeti i s primjenom antibiotika koji djeluju na Gram-negativne bakterije.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika

Dijareja i kolitis, povezani s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridioides 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 istovremenom primjenom linezolida i serotonergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i opioidi (vidjeti dio 4.5). Stoga je istovremena 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. Ako se jave ovi simptomi, liječnici bi trebali razmotriti prekid jednog ili oba lijeka. Ako se prekine primjena serotonergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

Rabdomioliza
Kod primjene linezolida prijavljena je rabdomioliza. Linezolid treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu. Ako se opaze znakovi ili simptomi rabdomiolize, potrebno je prekinuti s primjenom linezolida i uvesti odgovarajuću terapiju.

Hiponatrijemija i sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona
U nekolicine bolesnika liječenih linezolidom opažena je hiponatrijemija i/ili sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona. Preporučuje se redovno praćenje razina natrija u serumu bolesnika koji su izloženi riziku od pojave hiponatrijemije kao što su stariji bolesnici ili bolesnici koji uzimaju lijekove koji snižavaju razinu natrija u krvi (npr. triazidni diuretici kao što je hidroklorotiazid).

Periferna i optička neuropatija
Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija i optički neuritis ponekad progrediraju do gubitka vida i zabilježeni su u bolesnika koji su primali Linezolid Kabi; 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 oštrini 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 Linezolid Kabi dulje od preporučenih 28 dana, potrebno je redovito nadzirati funkciju vida.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

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

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

Konvulzije
Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih lijekom Linezolid Kabi. 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, ne-selektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Međutim, u dozama u kojima se primjenjuje kao antibakterijska terapija ne uzrokuje antidepresivni učinak. Postoje ograničeni podaci dobiveni iz ispitivanja o interakcijama 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 se treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Preporučeno je primjenjivanje linezolida u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom 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 muških štakora pri dozama izloženosti sličnim onima u ljudima; moguće nuspojave linezolida na muški reproduktivni sustav su nepoznate. (vidjeti dio 5.3).

Klinička ispitivanja
Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost linezolida pri primjeni duljoj od 28 dana.

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

Glukoza
Svaki mililitar otopine za infuziju sadrži 45,7 mg (tj. 13,7 g/300 ml) glukoze. Ovo bi se trebalo uzeti u obzir u bolesnika s dijabetes melitusom ili drugim stanjima koji su povezani s intolerancijom glukoze.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Natrij
Svaki mililitar otopine za infuziju sadrži također i 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrija, što odgovara 0,02% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Ovo bi se trebalo uzeti u obzir u bolesnika s ograničenim unosom natrija.

Linezolid otopina za infuziju može se dodatno pripremiti za primjenu s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dijelove 4.2, 6.2 i 6.6) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

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 dio 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 mm Hg, dok je primjena samog linezolida dovela do prosječnog porasta za 11-15 mm Hg, samog pseudoefedrina ili fenilpropanolamina za 14-18 mm Hg, a samog placeba za 8-11 mm Hg. Slična ispitivnaja kod 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) sa ili bez linezolida. U zdravih dobrovoljaca koji su primali linezolid i dekstrometorfan nisu uočeni znakovi serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, rumenilo, dijaforeza, hiperpireksija).

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

Tijekom kliničke primjene linezolida istovremeno sa serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina i opioida, prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istovremena primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Liječenje bolesnika kod kojih je istovremena 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 (zreliji sirevi, ekstrakti kvasca, nedestilirana alkoholna pića i fermentirani proizvodi od soje, kao što je umak od soje i sl).

Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom 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.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Rifampicin
Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida proučavan je na 16 zdravih muških dobrovoljaca kojima je primijenjeno 600 mg linezolida dva puta na dan tijekom 2,5 dana sa ili bez primjene rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je povisio Cmax 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 (steady-state), 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
Postoje ograničeni podaci o primjeni linezolida u trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude također postoji.

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

Dojenje
Podaci na životinjama upućuju na to da linezolid i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko te se stoga dojenje treba prekinuti prije i tijekom primjene linezolida.

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

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava dobivena iz kliničkih ispitivanja provedenih na preko 6000 odraslih bolesnika liječenih preporučenim dozama linezolida, u trajanju do 28 dana. Najčešće prijavljene nuspojave su proljev (8,9%), mučnina (6,9%), povraćanje (4,3%) i glavobolja (4,2%).

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.

Zabilježene su nuspojave za vrijeme liječenja linezolidom sa sljedećom učestalošću: vrlo često: (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), učestalost nepoznata (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Organski sustav	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Nepoznato (ne**

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

	(≥1/100 i <1/10)	**(≥1/1000 i <1/100)**	**(≥1/10000 do <1/1000)**	**može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
Infekcije i infestacije	Kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	Kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis* Vaginitis		
Poremećaji krvi i limfnog tkiva	Trombocitopenija*, anemija*†	Pancitopenija* leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	Sideroblastična anemija*	Mijelosupresija*
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaksa	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija hipoglikemija	Laktatna acidoza*	
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus), omaglica	Konvulzije* , periferna neuropatija* hipoestezija, parestezija		Serotoninski sindrom**
Poremećaji oka		Optička neuropatija*, zamagljen vid*	Poremećaji vidnog polja*	Optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštrine vida*, promjene u

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

				raspoznavanju boja*
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus		
Poremećaji srca		Aritmija (tahikardija)		
Poremećaji krvožilnog sustava	Hipertenzija	Tranzitorne ishemičke atake, flebitis, tromboflebitis		
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja, mučnina, povraćanje lokalizirana ili općenita bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	Pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena suha usta, glositis, omekšana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika.	Površinska diskoloracija zuba crni dlakavi jezik	
Poremećaji jetre i žući	Abnormalni testovi jetrene funkcije: povećane vrijednosti AST, ALT ili alkalne fosfataze	Povećane vrijednosti ukupnog bilirubina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbež, osip	Angioedem, urtikarija, bulozni dermatitis, dermatitis, dijaforeza,	Toksična epidermalna nekroliza [#] , Stevens-Johnsonov sindrom[#] , hipersenzitivni	Alopecija

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

			vaskulitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Rabdomioliza*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povećane vrijednosti ureje u krvi	Zatajenje bubrega, poliurija, povećane vrijednosti kreatinina		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Vulvovaginalni poremećaji		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Temperatura, lokalizirana bol	Zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žeđ		
Pretrage	<u>Biokemijski parametri</u>: Povišene vrijednosti LDH, kreatinin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze (koja nije na tašte). Snižene vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija. Povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata.	<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		

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

	Hematologija: Povišen broj neutrofila ili eozinofila. Smanjen hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita. Povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita.	neutrofila.		

* Vidjeti dio 4.4
** Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5
[#] Učestalost nuspojava procijenjena primjenom „pravila 3 nuspojave“
[†] Vidjeti dolje

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrale su se ozbiljnim u rijetkim slučajevima: lokalizirana abdominalna bol, tranzitorne ishemičke 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 milosrdne primjene lijeka u bolesnika s po život opasnim infekcijama te drugim bolestima, postotak bolesnika koji su razvili anemiju tijekom liječenja linezolidom u trajanju ≤ 28 dana iznosio je 2,5% (33/1326), u usporedbi s 12,3% (53/430) kad je liječenje trajalo > 28 dana. Proporcija bolesnika u kojih je zabilježena teška anemija koja je zahtijevala transfuziju bila je 9% (3/33) u bolesnika liječenih ≤ 28 dana prema 15 % (8/53) u onih liječenih > 28 dana.

Pedijatrijska populacija
Podaci sigurnosti primjene linezolida iz kliničkih ispitivanja provedenih na 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 populaciji odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave
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; navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Nije poznat specifičan antidot.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Međutim, 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

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

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, ostali antibiotici
ATK oznaka: J 01 XX 08

Osnovna svojstva:
Linezolid je sintetska, antibakterijska tvar koja pripada novoj skupini antibiotika, oksazolidinonima. Posjeduje *in-vitro* aktivnost prema aerobnim Gram pozitivnim bakterijama i anaerobnim mikroorganizmima. 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 (engl. *Postantibiotic efect*) PAE 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 pri ispitivanju osjetljivosti
Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za linezolid, a navedeni su ovdje:
minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 upitna.

Kategorija
Osjetljivi organizmi: ***Gram pozitivni aerobi**:* *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus**

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

koagulaza negativni stafilokoki *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** streptokoki skupine C streptokoki skupine G ***Gram pozitivni anaerobi:*** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus species*
Rezistentni mikroorganizmi: *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria species* *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas species*

*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 nedostatni da bi se potvrdila i klinička djelotvornost.

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-a i koagulaza negativnog stafilokoka. Rezistencija je povezana s produljenim liječenjem, prisutnošću prostetskih

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

materijala i nemogućnošću dreniranja apscesa. Ako se u bolnici izoliraju mikroorganizmi rezistentni na antibiotik važno je postaviti pravila za kontrolu širenja infekcije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja
Pedijatrijska populacija:
U otvorenom kliničkom ispitivanju na djeci u dobi od rođenja do 11 godine starosti, ispitivana je djelotvornost linezolida (10 mg/kg q8h) te je uspoređivana s djelotvornošću vankomicina (10-15 mg/kg q6-24h) 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 unutar dva sata.
Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida je oko 100% (oralno i intravensko doziranje praćeno u križnom ispitivanju). Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka, a apsorpcija nakon primjene oralne suspenzije slična 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] odnosno 3,68 mg/l [2,68] mg/l.

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

Distribucija
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 40-50 l u 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 malom ispitivanju u bolesnika s ventrikulo-peritonealnim “shunt”-ovima i u osnovi upalno nepromijenjenim 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 (PNU-142300) 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

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

insuficijencijom, linezolid se u stanju dinamičke ravnoteže primarno izlučuje u mokraći kao PNU-142586 (40%), u nepromijenjenom obliku (30%) i kao PNU-142300 (10%). U stolici 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 funkcije 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 600 mg 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 funkcije jetre:
Temeljem limitiranih dostupnih podataka može se ustvrditi da farmakokinetika linezolida 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 (<18 god.) te se stoga njegova primjena u toj dobnoj supini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2). Potrebna su dodatna ispitivanja kako bi se utvrdilo učinkovito i sigurno doziranje. Farmakokinetička ispitivanja 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 tjedana života, zbog toga što se tijekom tog razdoblja ubrzano povećava klirens lijeka.

U adolescenata (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.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Nakon jednokratne ili višekratne primijene 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 s infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Stariji bolesnici:
Farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u bolesnika u dobi od 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 prosječan poluvijek 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 muških štakora pri ekspoziciji koja odgovara onoj u ljudi. U spolno zrelih životinja ovi su učinci reverzibilni. Međutim, u mladih životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja, učinci su bili ireverzibilni. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih muških štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Linezolid čini se utječe na sazrijevanje spermatozoida štakora.
Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom uzrokovane promjene fertilnosti. 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 ekspoziciji 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 preživljavanjem mladunaca i blagim odstupanjima u sazrijevanju. Prilikom parenja, ti mladunci pokazuju znakove reverzibilnog, ovisnog o dozi povećanog gubitka zametaka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertilnosti. U kunića, smanjenje tjelesne težine fetusa javilo se samo u prisustvu 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 (AUCs). Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju se u mlijeku štakora 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 nereverzibilne minimalne do blage degeneracije aksona ishijadičnog živca pri dozama od 80 mg/kg/dan pronađena je minimalna degeneracija ishijadičnog živca u jednog mužjaka pri tim dozama nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno biopsijom. Načinjena je osjetljiva morfološka evaluacija 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

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

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, bazirani na konvencionalnim studijama toksičnosti višestrukog doziranja i genotoksičnosti, nisu otkrili posebnu opasnost za ljude osim one koja je opisana u drugim dijelovima ovog sažetka. Ispitivanja kancerogenosti/onkogenosti nisu provedena zbog kratkog trajanja liječenja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glukoza hidrat
natrijev citrat
citratna kiselina
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

U otopinu za infuziju na 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 Linezolid Kabi otopina za infuziju fizikalno inkompatibilna sa sljedećim tvarima: amfotericin B, klorpromazinklorid, diazepam, pentamidinizetionat, eritromicinlaktobionat, fenitoinnatrij i sulfametoksazol/trimetoprim. Uz to, ona je kemijski inkompatibilna s ceftriaksonnatrijem.

6.3. Rok valjanosti

Prije otvaranja: 3 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na 2 - 8°C i 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, ako način otvaranja ne prevenira rizik mikrobiološke kontaminacije, proizvod se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Freeflex vrećica: Čuvati u originalnom pakiranju (zaštitni omot i kutija) do uporabe, radi zaštite od svjetlosti.
KabiPac bočica: Čuvati bočicu u originalnom pakiranju (kutija) do uporabe, radi zaštite od svjetlosti.
Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Linezolid Kabi je pakiran ili u:
jednokratna, spremna za upotrebu, bez lateksa, višeslojna poliolefinska vrećica za infuziju

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO

Freeflex, u slojevitom zaštitnom omotu (poliesterski/polipropilenski aluminijski film).
ili
polietilenskim bočicama niske gustoće (KabiPac) kao primarnom pakiranju sa zatvaračem s gumenim diskom koji omogućava uvođenje igle.

Svaka vrećica ili bočica sadrži 300 ml otopine.
Veličine pakiranja:
Polioleofinska vrećica (Freeflex): 10, 30 ili 50 vrećica za infuziju.
Polietilenska bočica (KabiPac): 10, 30 ili 50 bočica (pakirane u kutiju).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu.
Za Freeflex vrećice:
Ukloniti zaštitni omot neposredno prije primjene i provjeriti stiskanjem da li vrećica negdje propušta. Ukoliko da, lijek se ne smije koristiti jer nije sterilan. Otopinu prije uporabe treba vizualno provjeriti i samo ako je otopina bistra, bez vidljivih čestica može se primijeniti. Vrećice se ne smiju serijski spajati. Sva neiskorištena otopina mora se baciti. Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.
Ne spajajte djelomično iskorištene vrećice.

Za KabiPac bočice:
Izvaditi iz kutije neposredno prije primjene. Otopinu prije uporabe treba vizualno provjeriti i samo ako je otopina bistra, bez vidljivih čestica može se primijeniti. Bočice se ne smiju serijski spajati. Sva neiskorištena otopina mora se baciti. Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.
Ne spajajte djelomično iskorištene bočice.

Linezolid Kabi otopina za infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama:
5 %-tnom (50 mg/ml) glukozom za infuziju u venu
0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za infuziju u venu
otopinom za injekcije Ringerovog laktata (Hartmanova otopina za injekcije).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

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

HR-H-690522814

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.11.2014./ 15.09.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.03.2026.

HALMED
10 - 06 - 2026
ODOBRENO