SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Linezolid Pliva 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 600 mg linezolida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Svaka filmom obložena tableta sadrži 195,50 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Bijela, filmom obložena modificirana tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „600“ na jednoj strani i s razdjelnom crtom na drugoj strani. Dimenzije: otprilike 20 x 9 mm.

Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bolničke pneumonije
Vanbolničke pneumonije

- Linezolid 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 linezolid 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 za odgovarajuće organizme).

- Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram negativnim uzročnicima. Neophodna je istodobna primjena specifične terapije protiv Gram negativnih uzročnika ako su potvrđene ili se sumnja na Gram negativne bakterije.

Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4)

- Linezolid je indiciran u odraslih za liječenje kompliciranih infekcija kože i potkožnog tkiva **samo** u slučajevima u kojima 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

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

alternativna terapija (vidjeti dio 4.4). U tom slučaju treba istodobno započeti i terapiju protiv Gram negativnih bakterija.

Liječenje linezolidom smije započeti samo u bolničkim uvjetima, nakon konzultacija s odgovarajućim specijalistom kao što je mikrobiolog ili liječnik infektolog.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Linezolid otopina za infuziju, filmom obložene tablete ili suspenzija za oralnu primjenu mogu se primijeniti kao početna terapija. Parenteralni oblik linezolida može se 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 zasnivaju se na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke infekcije, ali to nije evaluirano u kliničkim ispitivanjima.

Maksimalno preporučeno trajanje terapije je 28 dana. Učinkovitost 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.

Preporučene doze su jednake za otopinu za infuziju i tablete kako slijedi:

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

Pedijatrijska populacija
Podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti linezolida u djece (<18 godina) nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 ali se ne može odrediti preporučena doza.

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze.

Bolesnici š oštećenjem funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem 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 kod bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, preporučuje se oprez, odnosno primjena linezolida samo u slučaju kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

Kako se oko 30% primijenjene doze izlučuje tijekom 3-satne hemodijalize, linezolid je potrebno primjenjivati nakon dijalize kod bolesnika koji primaju takvu 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 kod bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti dijalizi, 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).

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

Način primjene

Preporučena doza linezolida primjenjuje se kroz usta dva puta na dan.

Put primjene: kroz usta

Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na linezolid 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 (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid), odnosno tijekom najmanje dva tjedna po prestanku njihova uzimanja.

Osim u slučaju ustanova koje imaju mogućnost stalnog nadzora i praćenja 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 fenilpropanolamin), vazopresorni lijekovi (npr. epinefrin, norepinefrin), dopaminergički lijekovi (dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci dobiveni ispitivanjima provedenima u životinja ukazuju na mogućnost prolaska linezolida i njegovih metabolita u majčino mlijeko pa se 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 porasle su prema razinama prije početka terapije. Čini se da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici mogu biti pod većim

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se može javiti češće u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi i u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se preporučuje pomno praćenje krvne slike kod 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 insuficijencijom bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se u tih bolesnika 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, preporučuje se tjedna kontrola kompletne krvne slike (uključujući hemoglobin, trombocite te ukupne i diferencijalne vrijednosti leukocita) u 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. Kod tih je bolesnika 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 ili djelomično oporavila nakon prekida primjene linezolida, uz liječenje anemije ili bez njega.

Nejednaka smrtnost u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s Gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera
Opažena je povećana smrtnost bolesnika liječenih 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 polimikrobnim patogenima. 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 potrebno je istovremeno 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 pseudomembranski kolitis i dijareju povezanu s *Clostridioides difficile*, zabilježeni su s gotovo svim antibioticima, uključujući i linezolid, te 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

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 (eng. SSRI) i opioidi (vidjeti dio 4.5). Stoga je istovremena primjena linezolida i serotonergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako to nije prijeko potrebno. U tim je slučajevima bolesnike potrebno pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma serotoninskog sindroma, kao što kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. Ako se jave ti 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 progredirajući do gubitka vida, zabilježeni su u bolesnika koji su primali linezolid; zabilježeni su primarno u bolesnika liječenih dulje od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike treba uputiti da prijave simptome 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 dulje od preporučenih 28 dana, potrebno je redovito nadzirati funkciju vida.

Ako se javi periferna ili optička neuropatija, potrebno je razmotriti prednosti nastavka liječenja linezolidom u odnosu na potencijalne rizike.

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

Konvulzije

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih linezolidom. 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 studija o interakcijama linezolida, kao i o sigurnosti primjene linezolida u bolesnika koji zbog druge bolesti i/ili istodobne terapije mogu biti pod povećanim rizikom od inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima, osim u slučaju kad je moguće kontinuirano pratiti i nadzirati 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 istraživanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.
Korištenje antibiotika može ponekad dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Primjerice, 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 je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega i to samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Preporučeno je primjenjivanje linezolida u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (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

Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 od MAO inhibicije. Stoga se ne preporučuje primjenjivati linezolid u takvim slučajevima osim ako nije 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 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 ispitivanja kod hipertenzivnih bolesnika nisu do sada provedena. Preporučuje 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) sa 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).

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

Tijekom kliničke primjene linezolida istovremeno sa serotonergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. SSRI) i opioidi, 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.

Rifampicin
Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida proučavan je na 16 zdravih muških dragovoljaca 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

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 djelomični podaci o primjeni linezolida u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala 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 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
Ispitivanja na životinjama pokazala su da je linezolid smanjio plodnost (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 upravljati vozilima ili strojevima ako se pojavi neki od navedenih simptoma.

4.8 Nuspojave

Podaci o nuspojavama koji su prikazani u ovom dijelu dobiveni su iz kliničkih ispitivanja provedenih na više od 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 zabilježene postmarketinške nuspojave 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), nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Organski sustav	**Često (≥1/100 to <1/10)**	**Manje često (≥1/1000 to <1/100)**	**Rijetko (≥1/10 000 to <1/1000)**	**Vrlo rijetko (<1/10 000)**	**Učestalost nepoznata (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka)**
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza,	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembrano			

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

	gljivične infekcije	zni kolitis*, vaginitis			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija*, anemija*†	pancitopenija*, leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	sideroblastična anemija*		mijelosupresija*
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaksa		
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatremija, 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 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, abdominalna distenzija, 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			

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip	angioedem, urtikarija, bulozni dermatitis, dijaforeza	toksična epidermalna nekroliza[#], Stevens-Johnsonov sindrom[#], hipersenzitivni vaskulitis		alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza *		
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	Temperatura, lokalizirana bol	zimica, umor, pojačana žeđ			
Pretrage	<u>Biokemijski parametri</u> povišene vrijednosti LDH, kreatinin kinaze, lipaze, amilaze ili 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	<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 retikulocita;			

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

	eozinofila; smanjen hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita; povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita.	smanjen broj 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 ozbiljnima u pojedinačnim 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 kod 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 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 prema 15 % (8/53) u onih liječenih >28 dana.

Pedijatrijska populacija
Podaci o sigurnosti primjene linezolida iz kliničkih ispitivanja provedenih na više od 500 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 17. godine života) ne pokazuju razliku između sigurnosnog profila linezolida u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi sa sigurnosnim profilom lijeka u populaciji 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 djelatnika se traži 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. Sljedeći podaci mogu biti korisni u slučaju predoziranja:

Preporučuje se suportivna njega istodobno s održavanjem glomerularne filtracije. Oko 30% primijenjene doze linezolida uklanja se tijekom 3-satne hemodijalize, ali nema podataka o uklanjanju linezolida pomoću peritonejske 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

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 za testiranje osjetljivosti
Interpretacijski kriteriji MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) za testiranje osjetljivosti utvrđeni su od strane Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) za linezolid i navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u liječenju nekih infekcija upitna.

Kategorija
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* species
Rezistentni organizmi *Haemophilus influenzae*

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

Moraxella catarrhalis *Neisseria* species *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* species

*klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive mikroorganizme u odobrenim indikacijama

Iako linezolid pokazuje određenu *in vitro* aktivnost protiv *Legionelle, Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, nema dovoljno podataka za dokazivanje kliničke učinkovitosti.

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 aureusa* i koagulaza negativnog stafilokoka. Rezistencija je povezana s produljenim liječenjem, prisutnošću prostetskih 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

Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji:

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

Apsorpcija

Linezolid se brzo i esktenzivno apsorbira nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već unutar dva sata. Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida (peroralno i intravensko doziranje praćeno u križnom ispitivanju) je potpuna (oko 100%). Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka, a apsorpcija nakon primjene oralne suspenzije slična je onoj postignutoj primjenom filmom obloženih tableta.

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

Maksimalna i minimalna koncentracija linezolida u plazmi (Cmax i Cmin) 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 drugoj studiji, nakon peroralne primjene 600 mg linezolida dva puta dnevno do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, Cmax i Cmin iznosile su 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 litara kod zdravih odraslih osoba i odgovara ukupnom sadržaju vode u tijelu. Za proteine plazme se veže oko 31% i to vezanje 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 malom ispitivanju u bolesnika s ventrikulo-peritonealnim šantovima 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 (PNU-142586) 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 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 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 populacije

Bolesnici s oštećenjem 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 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

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

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).

Bolesnici s oštećenjem funkcije 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 godina)
Još uvijek nije sa sigurnošću utvrđena sigurnost i djelotvornost linezolida u djece i adolescenata (<18 god.) te se stoga njegova primjena u toj dobnoj skupini 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 usporedno 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 (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 primijene linezolida u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati u djece s 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.

Starije osobe
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 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

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 većima, odnosno jednakim onima u ljudi. Iste koncentracije linezolida uzrokovale su 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, o dozi ovisnog povećanog gubitka zametaka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertilnosti. U kunića, smanjena tjelesna težina fetusa javila 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 (AUC). Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti 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 ireverzibilne 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 degeneracija očnog živca bila je mikroskopski komparabilna sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom u starijih štakora te bi mogla predstavljati egzacerbaciju uobičajene promjene za tu dob.

Neklinički podaci, bazirani na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti višestrukog doziranja i genotoksičnosti, nisu otkrili posebnu opasnost za ljude osim one koja je opisana 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

laktoza hidrat
laktoza hidrat, dobivena postupkom sušenja raspršivanjem (*spray-dried*)
kukuruzni škrob
krospovidon (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
karmelozanatrij, umrežena (E468)

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

hipromeloza 2910 5cP (E464)
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-aluminij (*push and peel*) blisteri
Prozirni PVC/PVdC aluminijski blisteri
Aluminij-aluminij blisteri

Veličine pakiranja: 10, 10x1, 20, 20x1, 28, 30, 60, 90 i 100 filmom obloženih tableta i bolničko pakiranje od 50x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-230450457

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14.11.2014./11.04.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO

25.02.2026.

HALMED
30 - 09 - 2026
ODOBRENO