SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lynz 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 600 mg linezolida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, 18,8 mm duga, 9,9 mm široka i 6,4 mm debljine s utisnutim "LZ600" na jednoj strani i ravna na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Bolničke pneumonije
- Vanbolničke pneumonije

Lynz je indiciran u odraslih za liječenje vanbolničkih i bolničkih pneumonija koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li linezolid dobar odabir za liječenje, 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 se sumnja na istodobnu infekciju Gram negativnim bakterijama ili je ona dokumentirana.

- Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva (vidjeti dio 4.4)

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

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram negativnim uzročnicima. U slučaju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva, kada postoji ili se sumnja na istodobnu infekciju Gram negativnim bakterijama, linezolid bi se trebao primjenjivati samo ako ne postoji druga alternativna terapija (vidjeti dio 4.4). U tom slučaju mora se istodobno započeti i terapija protiv Gram negativnih bakterija.

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

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

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

4.2 Doziranje i način primjene

Linezolid otopina za infuziju, filmom obložene tablete ili suspenzija za oralnu primjenu mogu se primijeniti kao početna terapija.
Bolesnici koji započnu liječenje parenteralnom formulacijom mogu prijeći na oralni oblik kada to bude klinički indicirano. U tom slučaju prilagodba doze nije potrebna jer je bioraspoloživost linezolida nakon peroralne primjene približno 100 %.

Doziranje
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 osnivaju se na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke infekcije, ali to nije evaluirano u kliničkim ispitivanjima.

Maksimalno trajanje terapije je 28 dana. Sigurnost i učinkovitost primjene linezolida u razdoblju duljem od 28 dana nije utvrđena (vidjeti dio 4.4).

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

Preporučena doza za otopinu za infuziju i tablete/granule za oralnu suspenziju je ista, i iznosi:

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

Pedijatrijska populacija
Podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti linezolida u djece i adolescenata (<18 godina) su još uvijek nedovoljni da bi se odredile preporuke za doziranje (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Stoga, do prikupljanja odgovarajućih podataka, primjena linezolida u navedenim dobnim skupinama se ne preporučuje.

Stariji bolesnici
Nije potrebno prilagođavanje doze.

Bolesnici s insuficijencijom bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Bolesnici s teškom insuficijencijom bubrega (tj. CL_{CR} < 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 kada je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

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

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

Stoga linezolid treba primjenjivati s posebnim oprezom kod 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).

Bolesnici s insuficijencijom 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
Preporučenu dozu linezolida treba primijeniti oralno dva puta na dan.

Put primjene: kroz usta.
Filmom obložene tablete mogu se uzimati s ili bez hrane.

Tablete se trebaju progutati cijele s tekućinom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju 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 uzimanja takvih lijekova.

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:

- u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, feokromocitom, karcinoidom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, stanjima akutne konfuzije.

- u bolesnika koji uzimaju neki od sljedećih lijekova: inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4), triciklički antidepresivi, agonisti serotoninskih 5-HT_1 receptora (triptani), direktni i indirektni simpatomimetici (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazoaktivni lijekovi (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergički lijekovi (npr. dopamin, dobutamin), petidin, buprenorfin ili buspiron.

Podaci dobiveni ispitivanjima provedenim 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 povisile su se prema razinama prije početka terapije. Čini se da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici liječeni linezolidom mogu biti pod većim rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 u bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se takvim bolesnicima može primijeniti samo ako je moguć poman nadzor razine hemoglobina, broja krvnih stanica i trombocita.

U slučaju pojave ozbiljne mijelosupresije za vrijeme primjene linezolida, treba prekinuti liječenje, osim ako se smatra da je apsolutno neophodno nastaviti terapiju, pri čemu treba intenzivno nadzirati krvnu sliku i provoditi odgovarajuće strategije liječenja.

Pored toga, 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 ovih bolesnika je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvi zabilježeni su i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, češće u bolesnika koji su primali linezolid dulje od 28 dana.

Zabilježeni su slučajevi sideroblastične anemije nakon stavljanja lijeka u promet. U slučajevima u kojima se znalo vrijeme kada se ona pojavila, većina je bolesnika primala linezolid dulje od 28 dana. Većina bolesnika se potpuno ili djelomično oporavila nakon prekida primjene linezolida, sa ili bez liječenja anemije.

Nejednaka smrtnost u kliničkim ispitivanjima, u bolesnika s Gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera
Opažena je povećana smrtnost u 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 %) u usporedbi s 58/363 (16,0 %)]. Osnovni faktor koji je utjecao na stopu smrtnosti bio je početni status infekcije Gram-pozitivnim bakterijama. Stopa smrtnosti bila je slična u bolesnika s infekcijama uzrokovanim isključivo Gram-pozitivnim bakterijama (omjer vjerojatnosti/odds ratio 0,96; 95 % interval pouzdanosti: 0,58-1,59), ali je bila značajno viša (p=0,0162) u skupini s linezolidom u bolesnika s bilo kojim drugim patogenom ili bez patogena na početku (omjer vjerojatnosti/odds ratio 2,48; 95 % interval pouzdanosti: 1,38-4,46). Najveća razlika javila se za vrijeme liječenja i 7 dana nakon prestanka primjene ispitivanog lijeka. Više je bolesnika u skupini s linezolidom inficirano Gram negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja i umrlo od infekcija uzrokovanih Gram negativnim patogenima i polimikrobnim infekcijama. Stoga, u kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid treba primijeniti u bolesnika s poznatom ili mogućom infekcijom Gram negativnim bakterijama samo u slučaju kada nisu moguće druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.1). U tim slučajevima treba istovremeno započeti i s primjenom antibiotika koji djeluju na Gram negativne bakterije.

Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika
Pseudomembranozni kolitis je zabilježen kod gotovo svih antibiotika, uključujući linezolid. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju dijareju nakon primjene antibiotika. U slučaju sumnje ili potvrde dijagnoze kolitisa povezanog s primjenom antibiotika, može biti opravdan prekid primjene linezolida. Potrebno je provesti odgovarajuće mjere liječenja.

Dijareja i kolitis, povezani s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridium difficile*, zabilježeni su kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući linezolid i mogu varirati od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 linezolid i odmah primijeniti odgovarajuće terapijske mjere. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani u tom slučaju.

Laktična acidoza
Pri primjeni linezolida zabilježena je laktična acidoza. Bolesnici koji razviju znakove i simptome metaboličke acidoze, uključujući rekurentnu mučninu ili povraćanje, bol u abdomenu, niske vrijednosti bikarbonata, ili hiperventilaciju za vrijeme primjene linezolida, zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje. U slučaju pojave laktične acidoze, potrebno je razmotriti moguću korist nastavka primjene linezolida u odnosu na moguće rizike.

Disfunkcija mitohondrija
Linezolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. Štetni događaji poput laktične acidoze, anemije i neuropatije (optičke i periferne) mogu se javiti kao rezultat navedene inhibicije; oni su češći kada se lijek koristi dulje od 28 dana.

Serotoninski sindrom
Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istovremenom primjenom linezolida i serotoninergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opioida (npr. buprenorfin) (vidjeti dio 4.5). Stoga je istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako je to prijeko potrebno. U tim slučajevima, bolesnike treba pažljivo nadzirati obzirom na znakove i simptome serotoninskog sindroma, kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. U slučaju pojave znakova ili simptoma, liječnici bi trebali razmotriti prekid jednog ili oba lijeka; ako se prekine primjena serotoninergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

Rabdomioliza
Rabdomioliza je prijavljena pri primjeni linezolida. Linezolid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu. Ako se pojave znakovi ili simptomi rabdomiolize, treba odmah prekinuti primjenu linezolida i započeti 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. tiazidni diuretici kao što je hidroklorotiazid).

Periferna i optička neuropatija
Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija i optički neuritis koji ponekad progrediraju do gubitka vida, zabilježeni su u bolesnika koji su primali linezolid; te se prijave odnose primarno na bolesnike liječene dulje od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, kao što su promjena oštrine vida, promjene u opažanju boja, zamućenje vida ili ispad 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, treba razmotriti prednosti nastavka liječenja linezolidom u odnosu na potencijalne rizike.

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

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

Konvulzije
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 odnosno istodobne terapije mogu biti pod povećanim rizikom inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima osim u slučaju kada je moguće kontinuirano pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Primjena uz hranu bogatu tiraminom
Bolesnike treba uputiti da ne konzumiraju veće količine hrane bogate tiraminom (vidjeti dio 4.5).

Superinfekcija
U kliničkim istraživanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.

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

Posebne populacije
Linezolid treba primjenjivati uz poseban oprez u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega i samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena linezolida u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom preporučuje se samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Poremećaj plodnosti
Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i uzrokovao promjene u morfologiji spermija u odraslih muških štakora pri razinama izloženosti približno jednakim onima koje se očekuju u ljudi; mogući učinci linezolida na muški reproduktivni sustav u ljudi nisu poznati (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 lezijama, teškim opeklinama ili gangrenom. Stoga je iskustvo s primjenom linezolida u liječenju navedenih stanja ograničeno.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze
Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Podaci iz studija 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 ako je moguće trajno pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Potencijalne interakcije koje dovode do povišenja krvnog tlaka

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

U normotenzivnih zdravih dobrovoljaca, linezolid je potencirao porast krvnog tlaka uzrokovan primjenom pseudoefedrina i fenilpropanolamin hidroklorida. Usporedna primjena linezolida s pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom dovela je do prosječnog porasta sistoličkog krvnog tlaka za 30-40 mm Hg, dok je primjena samog linezolida dovela do porasta za 11-15 mm Hg, samog pseudoefedrina ili fenilpropanolamina za 14-18 mm Hg, a samog placeba za 8-11 mm Hg. Slične studije kod hipertenzivnih ispitanika nisu do sada provedene. Preporučuje se pažljivo titriranje doza lijekova s vazoaktivnim učinkom, uključujući dopaminergičke lijekove, do postizanja željenog odgovora, kada se primjenjuju istodobno s linezolidom.

Potencijalne serotoninergičke 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 ispitanika koji su primali linezolid i dekstrometorfan nisu opaženi učinci serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, crvenilo, dijaforeza i hiperpireksija).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet: 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 sa serotoninergičkim lijekovima, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opioida (npr. buprenorfin), prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istovremena primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Liječenje bolesnika kod kojih je istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih 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 (npr. zreliji sirevi, ekstrakti kvasca, nedestilirana alkoholna pića i fermentirani proizvodi od soje, kao što je umak od soje).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450
Razina metaboliziranja linezolida putem citokrom P450 (CYP) enzimskog sustava je ispod razine detekcije. Linezolid ne inhibira niti jednu 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 ispitivan je na 16 zdravih odraslih muških dragovoljaca kojima je primjenjeno 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 snizio Cmax i AUC linezolida prosječno za 21 % (90 % CI, 15, 27), odnosno prosječno 32 % (90 % CI, 27, 37). Mehanizam ove interakcije i njen klinički značaj nisu poznati.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni linezolida u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoji potencijalni rizik za čovjeka.

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

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

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

Plodnost
Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i inducirao poremećaj morfologije sperme u odraslih mužjaka štakora pri razinama izloženosti približno jednakim očekivanim u ljudi; mogući učinci linezolida na muški reproduktivni sustav u čovjeka nisu poznati (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti na mogućnost pojave omaglice ili simptoma smetnji vida (kako je opisano u dijelovima 4.4 i 4.8) tijekom primjene linezolida te da ne smiju upravljati vozilima ili rukovati strojevima u slučaju pojave bilo kojeg od navedenih simptoma.

4.8 Nuspojave

U tablici u nastavku su navedene nuspojave s učestalošću koja se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala više od 6000 odraslih bolesnika koji su primali preporučene doze linezolida tijekom 28 dana.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (8,9 %), mučnina (6,9 %), povraćanje (4,3 %) i glavobolja (4,2 %).

Najčešće prijavljeni štetni događaji povezani s primjenom lijeka koji su doveli do prekida terapije bili su: glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje. Oko 3 % bolesnika je prekinulo liječenje zbog pojave štetnog događaja povezanog s primjenom lijeka.

Dodatne nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet su navedene u tablici.

Za vrijeme liječenja linezolidom opažene su i prijavljene nuspojave sa sljedećom učestalošću: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10000 do <1/1000); vrlo rijetko (<1/10000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući pseudo-membranozni kolitis*, vaginitis			
Poremećaji krvi i	trombocitopenija* anemija*†,	pancitopenija*, leukopenija*,	sideroblastična anemija*		mijelosupresija*

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

limfnog tkiva		neutropenija, eozinofilija			
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaksija		
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*, zamućen 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 generalizirana bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pakreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, mekana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika	površinska diskoloracija zuba, crni dlakavi jezik		
Poremećaji jetre i žuči	poremećaj testova funkcije jetre: porast AST, ALT ili alkalne fosfataze	povećane vrijednosti ukupnog bilirubina			
Poremećaji kože i potkožnog	svrbež, osip	angioedem, urtikarija, bulozni	toksična epidermalna nekroliza[#],		alopecija

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

tkiva		dermatitis, dijaforeza	Stevens-Johnsonov Sindrom, hipersenzitivni vaskulitis		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza *		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povećane vrijednosti ureje u krvi (BUN)	zatajenje bubrega, poliurija, porast kreatinina			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		vulvovaginalni poremećaji			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žeđ,			
Pretrage	<u>Biokemijski parametri:</u> povećane vrijednosti LDH, kreatin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze (ne na tašte). Snižene vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija. Povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata. <u>Hematologija:</u> Povišen broj neutrofila ili eozinofila. Smanjeni hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita. Povećan ili	<u>Biokemijski parametri:</u> povišene vrijednosti natrija ili kalcija. Smanjene vrijednosti glukoze (koja nije na tašte). Povišene ili snižene vrijednosti klorida. <u>Hematologija:</u> Povišen broj retikulocita. Smanjen broj neutrofila.			

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

	smanjen broj trombocita ili leukocita.				

* Vidjeti dio 4.4.
** Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5
# Učestalost nuspojava procijenjena „primjenom pravila 3 nuspojave“
† Vidjeti u nastavku

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrale su se ozbiljnima 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 manje od 0,1 % bolesnika. U programima milosrdne primjene lijeka u bolesnika s po život opasnim infekcijama i drugim bolestima u podlozi, 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) kada je liječenje trajalo >28 dana. Udio bolesnika u kojih je zabilježena teška anemija povezana s lijekom koja je zahtijevala transfuziju bio je 9 % (3/33) u bolesnika liječenih ≤ 28 dana nasuprot 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 sigurnosnog profila linezolida u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi sa sigurnosnim profilom lijeka u populaciji odraslih bolesnika.
Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika 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. Međutim, sljedeći podaci mogu biti korisni u slučaju predoziranja:

Preporučuje se suportivna njega, zajedno s održavanjem glomerularne filtracije. Približno 30 % doze linezolida se uklanja tijekom 3-satne hemodijalize, ali nisu dostupni podaci o uklanjanju linezolida pomoću peritonealne dijalize ili hemoperfuzije. Dva primarna metabolita linezolida se također u određenoj mjeri uklanjaju hemodijalizom.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Opća svojstva
Linezolid je sintetički, antibakterijski lijek koji pripada novoj skupini antibiotika, oksazolidinonima.

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

Posjeduje *in vitro* aktivnost spram aerobnih Gram pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma 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 (PAE) linezolida u *in vitro* uvjetima na *Staphylococcus aureus* traje približno 2 sata. Kada se mjeri na animalnim modelima, PAE *in vivo* iznosi 3,6 sati za *Staphylococcus aureus* i 3,9 sati za *Streptococcus pneumoniae*. Ključni farmakodinamički parametar djelotvornosti u studijama na životinjama bilo je vrijeme tijekom kojeg razina linezolida u plazmi nadmašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC) za uzročnika infekcije.

Granične vrijednosti
Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antibiotike (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/EUCAST) za stafilokoke i enterokoke su: Osjetljivo ≤ 4mg/l i Rezistentno >4 mg/l. Za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) granične vrijednosti su: Osjetljivo ≤ 2 mg/l i Rezistentno >4 mg/l.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) koje nisu povezane s pojedinom vrstom su: Osjetljivo ≤ 2 mg/l i Rezistentno > 4 mg/l. Granične vrijednosti koje nisu povezane s vrstom su određene uglavnom na osnovi PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji MIC-a za specifične vrste. One se primjenjuju samo za organizme koji nemaju specifične granične vrijednosti, a ne za vrste kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

Osjetljivost
Prevalencija stečene rezistencije za pojedine sojeve može varirati s vremenom i obzirom na zemljopisni položaj. Stoga je informacija o lokalnoj rezistenciji poželjna, osobito kod liječenja težih infekcija. Po potrebi se može zatražiti savjet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist primjene lijeka kod pojedinih vrsta infekcije 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* *Moraxella catarrhalis*

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

Neisseria species *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* species

* klinička djelotvornost je dokazana za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama

Iako linezolid pokazuje određenu *in vitro* aktivnost prema mikroorganizmima *Legionella, Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, ti su podaci nedostatni da bi se potvrdila i klinička učinkovitost.

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

Rezistencija na linezolid povezana je s točkastim mutacijama na 23S rRNA.

Kao što je potvrđeno i kod drugih antibiotika kada se koriste u liječenju bolesnika s teškim infekcijama i/ili tijekom dužeg vremena, opaženo je i naglo smanjenje osjetljivosti na linezolid. Prijavljena je rezistencija na linezolid kod enterokoka, *Staphylococcus aureus*-a i koagulaza negativnih stafilokoka. Rezistencija je općenito povezana s produljenim liječenjem i prisustvom prostetskih materijala ili nemogućnošću dreniranja apscesa. Kada se u bolnici susretnu mikroorganizmi rezistentni na antibiotik važno je naglasiti važnost provođenja mjera za kontrolu širenja infekcije.

Informacije iz kliničkih ispitivanja

Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji
U otvorenom ispitivanju uspoređivana je djelotvornost linezolida (10 mg/kg q8h) s vankomicinom (10-15 mg/kg q6-24h) u liječenju infekcija suspektno ili dokazano rezistentnim Gram-pozitivnim patogenima (uključujući bolničke pneumonije, komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva, bakterijemije povezane s kateterom, bakterijemije nepoznatog uzroka i druge infekcije), u djece u dobi od rođenja do 11 godina. Stope kliničkog izlječenja u kliničkoj populaciji iznosile su 89,3 % (134/150) i 84,5 % (60/71) za linezolid, odnosno vankomicin (95 % CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija
Linezolid se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već unutar 2 sata. Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida (oralno i intravensko doziranje praćeno u križnoj studiji) je potpuna (približno 100 %). Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka, a apsorpcija nakon primjene oralne suspenzije je slična onoj postignutoj primjenom filmom obloženih tableta.

C_{max} i C_{min} linezolida u plazmi (srednja vrijednost i [standardna devijacija/SD]) 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.

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

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

Distribucija
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prosječno iznosi oko 40-50 litara kod zdravih odraslih osoba i odgovara ukupnom sadržaju vode u tijelu. Vezanje na proteine plazme iznosi oko 31 % i ne ovisi o koncentraciji.

Koncentracije linezolida su određivane u različitim tekućinama u ograničenog broja zdravih dobrovoljaca nakon višekratnog doziranja. Omjer linezolida u slini i znoju u odnosu na plazmu bio je 1,2 : 1,0 odnosno 0,55 : 1,0. Omjer za tekućinu epitela i alveolarne stanice pluća iznosio je 4,5 : 1,0 odnosno 0,15 : 1,0 kada se mjerio pri C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. U maloj studiji u ispitanika s ventrikulo-peritonealnim "shunt"-ovima i u osnovi neupaljenim moždanim ovojnicama, omjer koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi pri C_{max} iznosio je 0,7 : 1,0 nakon višekratnog doziranja linezolida.

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 predominantni metabolit kod ljudi i pretpostavlja se da se stvara neenzimatskim procesom. Aminoetoksiacetatna kiselina (PNU-142300) je prisutna u manjoj mjeri. Drugi, rjeđi, inaktivni metaboliti su također karakterizirani.

Eliminacija
U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom 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 gotovo ne nalazi u nepromijenjenom obliku, ali se približno 6 % odnosno 3 % svake doze pojavljuje u obliku PNU-142586, odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno 5-7 sati. Približno 65 % ukupnog klirensa linezolida se odvija nerenalnim putem. 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 odražava se na poluvrijeme eliminacije.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s insuficijencijom 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 (tj. klirens kreatinina < 30 ml/min). Međutim, površina ispod krivulje (AUC) se za osnovni lijek nije promijenila. Iako se hemodijalizom mogu djelomično odstraniti glavni metaboliti linezolida, ipak su razine metabolita u plazmi nakon jednokratnog doziranja od 600 mg značajno veće nakon provedene dijalize nego što se može izmjeriti u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom 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).

Bolesnici s insuficijencijom jetre

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ograničeni podaci sugeriraju da farmakokinetika linezolida, PNU-142300 i PNU-142586 nije promijenjena u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh stadij A ili B). Farmakokinetika linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh stadij C) nije ocjenjivana. Budući da se linezolid metabolizira neenzimatskim procesom, oštećenje jetre ne bi trebalo značajnije mijenjati njegov metabolizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi <18 godina)
Podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene linezolida u djece i adolescenata (<18 godina) su nedovoljni te se zbog toga njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2). Potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdilo sigurno i učinkovito doziranje. Farmakokinetičke studije ukazuju da je nakon pojedinačnih i višekratnih doza u djece (1 tjedan do 12 godina), klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine) 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, sustavni klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine), povećava se ubrzano u prvom tjednu života. Stoga će se u novorođenčadi kojoj se daje linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati na dan postići najveća sustavna 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.

U pedijatrijskih bolesnika s ventrikuloperitonealnim shuntom kojima je davan linezolid 10 mg/kg svakih 12 sati ili 8 sati, opažene su varijabilne koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) nakon jednokratne ili višekratne primijene linezolida. Terapijske koncentracije linezolida nisu konzistentno postignute ili održane u CSF-u. Stoga se linezolid ne preporučuje u empirijskom liječenju pedijatrijskih bolesnika 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 za približno 20 % kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije linezolida u plazmi su veće kod žena što se može djelomično opravdati razlikama u tjelesnoj težini. Budući da se prosječno poluvrijeme života linezolida značajno ne razlikuje između žena i muškaraca, ne očekuje se da bi koncentracija lijeka u plazmi kod žena porasla iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost te zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid je smanjio plodnost i reproduktivnu sposobnost muških štakora pri ekspoziciji koja je približno jednaka onoj očekivanoj u ljudi. Ovi učinci su bili reverzibilni u spolno zrelih životinja. Međutim, ti učinci nisu bili reverzibilni u mladih životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih muških štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Izgleda da linezolid utječe na sazrijevanje spermatozoida štakora. Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom posredovane promjene fertilnosti. Hipertrofija epididimisa nije uočena u pasa tretiranih tijekom mjesec dana, iako su promjene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u miševa i štakora nisu pokazala teratogene učinke pri razinama ekspozicije 4 puta većim, odnosno jednakim onima koje se očekuju u ljudi. Iste koncentracije linezolida su uzrokovale maternalnu toksičnost u miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu tjelesnu težinu i egzacerbaciju normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u soju miševa. U štakora je uočena blaga maternalna toksičnost pri izloženostima koje su niže od očekivanih u kliničkim uvjetima. Zabilježena je blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom tjelesnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, smanjenim preživljavanjem mladunaca i blagim odstupanjima u sazrijevanju. Prilikom parenja, ti mladunci pokazuju znakove reverzibilnog, o dozi ovisnog povećanog gubitka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertilnosti. U kunića, smanjenje tjelesne težine fetusa javilo se samo u prisustvu toksičnih učinaka kod majki (klinički znakovi, smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini i smanjeno uzimanje hrane) pri niskoj izloženosti, 0,06 puta u odnosu na očekivanu izloženost kod ljudi, temeljeno na površinama ispod krivulje (AUC). Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora za vrijeme laktacije, a opažene 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, uočena je nereverzibilna minimalna do blaga degeneracija aksona ishijadičkog živca pri 80 mg/kg/dan; opažena je i minimalna degeneracija ishijadičkog živca u jednog mužjaka pri toj dozi nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno nekropsijom. Provedena je osjetljiva morfološka evaluacija perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. Utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca u 2 od 3 mužjaka štakora nakon 6 mjeseci doziranja, međutim, direktna povezanost s lijekom je upitna zbog akutne prirode nalaza i njegove asimetrične distribucije. Opažena 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 studijama toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, nisu otkrili posebnu opasnost za ljude osim one koja je opisana u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Ispitivanja kancerogenosti i onkogenosti nisu provedena zbog kratkog trajanja liječenja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti u standardnom panelu ispitivanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari (jezgra):
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrsta A
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Pomoćne tvari (ovojnica):
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Alu/PVC//Alu blister:

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60, 100 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-725335862

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.07.2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.03.2026.

HALMED
16 - 09 - 2026
ODOBRENO