

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZOXILID 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 600 mg linezolida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete su bijele, ovalne, bikonveksne, ravne s obje strane, dimenzija 18 x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bolničke pneumonije

Vanbolničke pneumonije

ZOXILID 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 je dokazana ili se sumnja na istodobnu infekciju Gram negativnim bakterijama.

Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4)

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

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram negativnim uzročnicima. U slučaju kompliciranih infekcija kože i potkožnog tkiva, kad postoji ili se sumnja u 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 terapiju protiv Gram negativnih bakterija.

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kao početna terapija može se primijeniti linezolid u obliku otopine za infuziju, filmom obloženih tableta ili suspenzije za oralnu primjenu. Za bolesnike koji su liječenje započeli parenteralnim oblikom linezolida, terapija se može zamijeniti u oblik lijeka za oralnu primjenu kada je to klinički indicirano. U takvim slučajevima, nije potrebna prilagodbe doze jer je peroralna bioraspodjivost 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 duljini liječenja temeljene su na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke vrste infekcija, 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 nije utvrđena (vidjeti dio 4.4).

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

Preporučene doze su kako slijedi:

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

Pedijatrijska populacija:

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

Starije osobe:

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega:

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

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. klirens kreatinina <30 ml/min):

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

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

Stoga je linezolid potrebno primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti 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).

Oštećenje funkcije jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, budući da nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni u ovih bolesnika, 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 peroralno, dva puta na dan.

Put primjene: kroz usta.

Tablete se mogu uzeti 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 uzimanja navedenih lijekova.

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

- U bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, feokromocitomom, karcinoidom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije.
- U bolesnika koji primaju bilo koji od sljedećih lijekova: inhibitore ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4), tricikličke antidepresive, agoniste serotoninskih 5-HT₁ receptora (triptane), direktne ili indirektne simpatomimetike (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazoaktivne lijekove (npr. epinefrin, norepinefrin), dopaminergičke lijekove (npr. dopamin, dobutamin), petidin 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 mogu biti pod većim rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se može javiti češće u bolesnika s insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi, ie u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se preporučuje pomno praćenje krvne slike u bolesnika koji imaju anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju u anamnezi; koji istovremeno primaju lijekove koji mogu sniziti vrijednosti hemoglobina, smanjiti broj krvnih stanica ili nepovoljno djelovati na broj ili funkciju trombocita; s teškom insuficijencijom bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se tim bolesnicima može 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 razinu hemoglobina, trombocita 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 veća incidencija ozbiljnih anemija u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. Kod ovih je bolesnika češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju zabilježeni su i 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 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, s ili bez liječenja anemije.

Nejednaka smrtnost u kliničkim ispitivanjima, u bolesnika s Gram-pozitivnom bakterijemijom povezanom s primjenom katetera

Opažena je povećana smrtnost bolesnika liječenih s linezolidom, u odnosu na vankomicin/dikloksacilin/oksacilin, u otvorenom ispitivanju na teškim bolesnicima s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21,5%) vs 58/363 (16,0%)]. 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 (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 je 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

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

Laktacidoza

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

Disfunkcija mitohondrija

Linezolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. Nuspojave poput laktacidoze, 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 opiodi (vidjeti dio 4.5). Stoga je istovremena primjena linezolida i serotonergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako je to prijeko potrebno. U tim slučajevima, bolesnike treba pažljivo nadzirati s obzirom na znakove i simptome serotoninskog sindroma, kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. Ako se jave ovi znakovi ili 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 (eng. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH)*)

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 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 oštini vida, promjene u opažanju boja, zamućenje vida ili smetnje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje hitna procjena, uz upućivanje oftalmologu, ako je neophodno. Ako neki od bolesnika uzima linezolid dulje od preporučenih 28 dana, potrebno je redovito nadzirati funkciju vida.

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

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

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. Postoji vrlo malo podataka dobivenih 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 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.

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

Posebne populacije

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

Preporučuje se da se linezolid primijeni u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2).

Utjecaj na plodnost

Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i uzrokovao promjene u morfologiji sperme u odraslih 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.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminoooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAO). Nema dovoljno podataka iz ispitivanja interakcija, kao ni podataka o sigurnosti istodobne primjene linezolida s drugim lijekovima koji mogu povećati rizik MAO inhibicije. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u takvim slučajevima osim ako je moguće trajno pratiti i nadzirati 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. Istodobna primjena s pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom dovela je do prosječnog porasta sistoličkog krvnog tlaka za 30-40 mmHg, dok je primjena samog linezolida dovela do prosječnog porasta za 11-15 mmHg, samog pseudoefedrina ili fenilpropanolamina za 14-18 mmHg, a samog placeba za 8-11 mmHg. Slična ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika nisu do sada provedena. 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, dijforeza i hiperpireksija).

Iskustvo s linezolidom nakon stavljanja lijeka u promet: prijavljen je jedan slučaj pojave učinaka nalik na serotoninški sindrom u bolesnika koji je istodobno uzimao linezolid i deksketorfan, koji su se povukli nakon prekida primjene oba lijeka.

Tijekom kliničke primjene linezolida istovremeno sa serotonergičkim lijekovima, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opiodi, prijavljeni su slučajevi serotoninškog 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 veliku količinu tiramina (npr. zreli sirevi, ekstrakti kvasca, nedestilirana alkoholna pića i fermentirani proizvodi od soje, kao što je umak od soje).

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 dobrovoljaca kojima je primijenjeno 600 mg linezolida dva puta na dan tijekom 2,5 dana sa ili bez primjene rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je snizio C_{max} i AUC linezolida prosječno za 21% [90% CI: 15-27] i prosječno 32% [90% CI: 27-37]. Mehanizam ove interakcije i njezin klinički značaj nisu poznati.

Varfarin

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji vrlo malo podataka 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 ukazuju na to da linezolid i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko te se stoga dojenje treba prekinuti prije i tijekom primjene linezolida.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da postoji mogućnost pojave omaglice ili smetnji vida (kako je opisano u dijelovima 4.4 i 4.8) tijekom primjene linezolida te da ne bi smjeli upravljati vozilima ili raditi sa 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 nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici dolje.

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

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	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 i pseudomembranozni 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	laktacidoza*		
Psihijatrijski poremećaji	insomnija				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus), omaglica	konvulzije*, periferna neuropatija*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**

<i>Organski sustav</i>	<i>Često ($\geq 1/100$ i <1/10)</i>	<i>Manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100)</i>	<i>Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000)</i>	<i>Vrlo rijetko (<1/10 000)</i>	<i>Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</i>
<i>Poremećaji oka</i>		optička neuropatija*, zamagljen vid*	poremećaji vidnog polja*		optički neuritis*, gubitak vida*, promjene oštine vida*, promjene u raspoznavanju boja*
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		tinitus			
<i>Srčani poremećaji</i>		aritmija (tahikardija)			
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipertenzija	tranzitorne ishemičke atake, flebitis, tromboflebitis			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizirana ili općenita bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pakreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, omekšana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika	površinska diskoloracija zuba		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	abnormalni testovi jetrene funkcije: povećane vrijednosti AST, ALT ili alkalne fosfataze	povećane vrijednosti ukupnog bilirubina			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	svrbež, osip	angioedem, urtikarija, dermatitis, bulozni dermatitis, dijaforeza	toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, hipersenzitivni vaskulitis		alopecija

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i <1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
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	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žeđ			
Pretrage	<u>Biokemijski parametri</u> Povišene vrijednosti LDH, kreatinin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze natašte. Snižene vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija. Povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata. <u>Hematologija</u> Povišen broj neutrofila ili eozinofila. Smanjen hemoglobin,	<u>Biokemijski parametri</u> Povišene vrijednosti natrija ili kalcija. Snižene vrijednosti glukoze (koja nije natašte). Povišene ili snižene vrijednosti klorida. <u>Hematologija</u> Povišen broj retikulocita. Snižen broj neutrofila.			

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i <1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	hematokrit ili broj eritrocita. Povećan ili 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 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 krvi bila je 9% (3/33) u bolesnika liječenih ≤ 28 dana naprama 15% (8/53) u bolesnika 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.

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 za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije poznat specifičan antidot.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Međutim, sljedeći podaci mogu biti korisni u slučaju predoziranja:

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi antimikrobici

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 ispitivanja osjetljivosti

MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) kriterije za tumačenje ispitivanja osjetljivosti utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 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 ukoliko je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u liječenju nekih vrsta infekcija upitna.

Kategorija
<u>Osjetljivi organizmi:</u>

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

Neisseria species

Enterobacteriaceae

Pseudomonas species

*klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive mikroorganizme u odobrenim kliničkim indikacijama

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Klinička ispitivanja pedijatrijske populacije:

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 klinički ocjenjivanoj 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

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

Apsorpcija

Linezolid se brzo i ekstenzivno apsorbira nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već unutar dva sata od primjene. Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida (peroralno i intravensko doziranje praćeno je 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.

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

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

Distribucija

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

Koncentracije linezolida 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 C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. U malom ispitivanju u bolesnika s ventrikulo-peritonealnim "shuntovima" 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 hidroksietilglicina (PNU-142586). Hidroksietilglicin (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 uznapređovalom 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 mala i ne utječe značajno na poluvrijeme eliminacije.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega:

Nakon jedne doze od 600 mg, uočena je 7-8 puta veća izloženost dvama primarnim metabolitima linezolida u plazmi bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (tj. klirensom 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 je koncentracija metabolita u plazmi nakon jednokratnog doziranja od 600 mg značajno veća nakon provedene dijalize nego što se može izmjeriti u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjereno teškom insuficijencijom bubrega.

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

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

Oštećenje funkcije jetre:

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

Pedijatrijska populacija (mlađih od 18 god.):

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene linezolida u djece i adolescenata (mlađih od 18 god.) su nedostatni te se stoga njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2). Potrebna su dodatna ispitivanja kako bi se utvrdilo učinkovito i sigurno doziranje. Farmakokinetička ispitivanja ukazuju da je nakon pojedinačnih i višestrukih doza u djece (1 tjedan do 12 godina), klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine) bio veći u pedijatrijskih bolesnika 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 sistemska izloženost lijeku prvi dan nakon poroda. Ipak, pojačana akumulacija se ne očekuje uz navedeni režim doziranja tijekom prvog tjedna života, zbog toga što se tijekom tog razdoblja ubrzano povećava klirens lijeka.

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

Nakon jednokratne ili višekratne primjene linezolida u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati u pedijatrijskih bolesnika 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 pedijatrijskih bolesnika s infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Stariji:

Farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

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 poluvrijeme

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid smanjuje plodnost i reproduktivnu sposobnost muških štakora pri izloženosti razinama koje odgovaraju onima u ljudi. U spolno zrelih životinja ovi su učinci reverzibilni. Međutim, u mladim životinjama 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 i štakora nisu pokazala teratogene učinke pri izloženosti dozama 4 puta većim odnosno jednakim onima u ljudi. Iste koncentracije linezolida su uzrokovale toksičnost u miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu težinu i egzacerbacije normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u skupini miševa. U ženki štakora, uočena je manje značajna toksičnost pri nižim dozama od onih u kliničkim uvjetima. Zabilježena je i blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom težinom, smanjenom okoštavanjem sternuma, smanjenim 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 prisutnosti toksičnih učinaka kod ženki (klinički znakovi, smanjeno dobivanje 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 nereverzibilne minimalne do blage degeneracije aksona ishijadičkog živca pri dozama od 80 mg/kg/dan; pronađena je minimalna degeneracija ishijadičkog živca u jednog mužjaka pri tim dozama nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno biopsijom. Učinjena 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 usporediva sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom u starijih štakora te bi mogla predstavljati 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

Jezgra tablete:

Mikrokristalična celuloza

Kukuruzni škrob
Hidroksipropilceluloza
Natrijev škroboglikolat
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Hipromeloza
Makrogol
Titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni PVC/PVDC-Al blisteri.
Veličine pakiranja: 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cipar

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

HR-H-728716347

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30. studenoga 2018./ 15. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2025