

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Linezolid Accord 2 mg/ml otopina za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan 1 ml sadrži 2 mg linezolida. Svaka infuzijska vrećica od 300 ml sadrži 600 mg linezolida.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Izotonična, bistra, bezbojna do žuta otopina, praktično bez čestica, s pH vrijednošću u rasponu od 4,0 do 5,0 i osmolarnosti u rasponu od 270 do 330 mOsmol/l.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Bolnička pneumonija

Izvanbolnički stečena pneumonija

Linezolid Accord je indiciran u liječenju izvanbolničke stečene i bolničke pneumonije odraslih bolesnika, koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima gram-pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li Linezolid Accord odgovarajući oblik liječenja, mora se uzeti u obzir rezultate mikrobioloških testova ili informacije o prevalenciji rezistencije na antimikrobne lijekove među gram-pozitivnim bakterijama. (Vidjeti dio 5.1 za odgovarajuće mikroorganizme).

Linezolid nije učinkovit protiv infekcija uzrokovanih gram-negativnim patogenima. Mora se istodobno uvesti specifična terapija protiv gram-negativnih organizama ako je dokumentirana infekcija gram-negativnim patogenom ili se na nju sumnja.

Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva (vidjeti dio 4.4)

Linezolid Accord je indiciran u liječenju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva u odraslih bolesnika **samo** u slučajevima kada je mikrobiološkim testovima utvrđena infekcija gram-pozitivnim bakterijama osjetljivim na linezolid.

Linezolid nije učinkovit protiv infekcija uzrokovanih gram-negativnim patogenima. U slučaju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva, kada postoji ili se sumnja na istodobnu infekciju gram-negativnim mikroorganizmima, linezolid se smije primjenjivati u bolesnika samo ako ne postoji druga mogućnost liječenja (vidjeti dio 4.4). U tim okolnostima mora se istodobno započeti i liječenje protiv gram-negativnih mikroorganizama.

Liječenje linezolidom smije se započeti samo u bolničkim uvjetima, nakon konzultacije s relevantnim specijalistom, kao što je mikrobiolog ili infektolog.

**U obzir se moraju uzeti važeće službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih sredstava.**

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Linezolid **Accord** otopina za infuziju može se koristiti kao početna terapija. Bolesnici koji započnu liječenje parenteralnom formulacijom mogu preći na bilo koju peroralnu formulaciju kada to bude klinički indicirano. U tom slučaju prilagodba doze nije potrebna jer je peroralna bioraspodjeljivost linezolida oko 100%.

#### *Preporučeno doziranje i trajanje liječenja za odrasle osobe*

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

Sljedeće preporuke o dužini trajanja terapije zasnivaju se na rezultatima primjene u kliničkim ispitivanjima. Kraći režimi liječenja mogu biti prikladni za neke vrste infekcija, ali to nije ispitano u kliničkim ispitivanjima.

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

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

Preporučena doza za otopinu za infuziju iznosi:

Infekcije	Doza	Trajanje liječenja
Bolnička pneumonija	600 mg dvaput dnevno	10-14 uzastopnih dana
Izvanbolnički stečena pneumonija		
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	600 mg dvaput dnevno	

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost linezolida u djece u dobi od (<18 godina). Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuke za doziranje.

*Starije osobe:* Nije potrebno prilagođavanje doze.

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

Teško oštećenje 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 u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, linezolid se mora primjenjivati uz poseban oprez u ovih bolesnika i to samo u slučaju kada se očekivana korist smatra većom od teoretskog rizika.

S obzirom da se približno 30% doze linezolida uklanja tijekom 3-satne hemodijalize, linezolid se mora primjenjivati nakon dijalize u bolesnika koji primaju taj oblik liječenja. Primarni metaboliti linezolida se u određenoj mjeri uklanjaju hemodijalizom, ali je koncentracija tih metabolita i nakon dijalize značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

Stoga se linezolid mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti dijalizi i to samo kada se očekivana korist smatra većom od teoretskog rizika.

Do danas ne postoji iskustvo s primjenom linezolida u bolesnika koji su podvrgnuti kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) ili alternativnim oblicima liječenja zatajivanja bubrega (osim hemodijalize).

*Teško oštećenje jetre:* Nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, budući da su klinički podaci ograničeni, linezolid se smije primjenjivati u takvih bolesnika samo ako je očekivana korist veća od teoretskog rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### **Način primjene**

Preporučenu dozu linezolida se mora primijeniti intravenski dvaput dnevno.

Put primjene: intravenska primjena.

Otopinu za infuziju se mora primijeniti u trajanju od 30 do 120 minuta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar i bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

Linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju bilo koji lijek koji inhibira monoaminooksidazu A ili B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid) odnosno tijekom najmanje dva tjedna po prestanku uzimanja takvog lijeka.

Osim ako su dostupne ustanove za blisko promatranje i nadzor krvnog tlaka, linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sljedećim postojećim kliničkim stanjima ili u bolesnika koji istodobno uzimaju sljedeće vrste lijekova:

- bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, feokromocitomom, karcinoidom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije.

- bolesnici koji uzimaju bilo koje od sljedećih lijekova: inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4), triciklički antidepressivi, agonisti serotoninskih 5-HT<sub>1</sub> receptora (triptani), direktni i indirektni simpatomimetici (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazoaktivni lijekovi (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergički lijekovi (npr. dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci dobiveni ispitivanjem na životinjama ukazuju na mogućnost izlučivanja linezolida i njegovih metabolita u majčino mlijeko, pa se stoga dojenje mora prekinuti prije i tijekom primjene (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Mijelosupresija*

Mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju) zabilježena je u bolesnika koji su primali linezolid. U slučajevima s poznatim ishodom, po prestanku terapije linezolidom, vrijednosti hematoloških parametara povisile su se prema razinama prije početka liječenja. Izgleda da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici liječeni linezolidom mogu biti izloženi većem riziku od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se može javiti češće u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi, te u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre. Stoga se preporučuje pomno praćenje krvne slike u bolesnika koji: imaju već postojeću anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju; istodobno primaju lijekove koji mogu sniziti vrijednosti hemoglobina, smanjiti broj krvnih stanica ili nepovoljno djelovati na broj ili funkciju trombocita; imaju tešku insuficijenciju bubrega ili umjereno do teško oštećenje jetre, te u bolesnika koji primaju terapiju duže od 10-

14 dana. Linezolid se u takvih bolesnika smije primijeniti samo ako je moguće pomno praćenje vrijednosti hemoglobina, broja krvnih stanica i broja trombocita.

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

Pored toga, preporučuje se obavezna tjedna kontrola kompletne krvne slike (uključujući vrijednosti hemoglobina, trombocita te ukupne i diferencijalne vrijednosti leukocita) u bolesnika koji primaju linezolid, neovisno o početnom stanju krvne slike.

U ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka zabilježena je viša incidencija ozbiljne anemije u bolesnika koji su primali linezolid duže od maksimalnih preporučenih 28 dana. U tih 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 terapiju linezolidom duže 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 bolesnika je primala terapiju linezolidom duže od 28 dana. Većina bolesnika se potpuno ili djelomično oporavila nakon prekida primjene linezolida, uz ili bez potrebe za liječenjem anemije.

*Nejednaka smrtnost u kliničkom ispitivanju u bolesnika s gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera*

Zabilježena je povećana smrtnost u bolesnika liječenih linezolidom u odnosu na vankomicin/dikloksacilin/oksacilin u otvorenom ispitivanju ozbiljno bolesnih bolesnika s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21,5%) naspram 58/363 (16,0%)]. Glavni faktor koji je utjecao na stopu smrtnosti bio je početni status infekcije gram-pozitivnim bakterijama. Stope smrtnosti bile su slične u bolesnika s infekcijama uzrokovanim isključivo gram-pozitivnim organizmima (omjer izgleda 0,96; 95%-tni interval pouzdanosti: 0,58-1,59), ali su bile značajno više ( $p=0,0162$ ) u skupini s linezolidom u bolesnika s bilo kojim drugim patogenom ili bez patogena na početku (omjer izgleda 2,48; 95%-tni interval pouzdanosti: 1,38-4,46). Najveća razlika javila se za vrijeme liječenja i unutar 7 dana nakon prestanka primjene ispitivanog lijeka. Više je bolesnika u skupini s linezolidom bilo inficirano gram-negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja te je umrlo od infekcije uzrokovane gram-negativnim patogenima i polimikrobnih infekcija. Stoga, kod kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva, linezolid se smije primijeniti samo u bolesnika s poznatom ili mogućom koinfekcijom gram-negativnim organizmima ako ne postoji druga mogućnost liječenja (vidjeti dio 4.1). U tim okolnostima mora se istodobno započeti i liječenje protiv gram-negativnih mikroorganizama.

*Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika*

Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridium difficile*, zabilježeni su kod primjene gotovo svih antibiotika uključujući linezolid, a raspon težine kreće se od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju ozbiljnu dijareju za vrijeme ili nakon primjene linezolida. Ako se posumnja na ili potvrdi dijareja ili kolitis povezan s primjenom antibiotika, mora se prekinuti antibakterijsko liječenje koje je u tijeku, uključujući linezolid i odmah se mora započeti s odgovarajućim terapijskim mjerama. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani u tom slučaju.

*Laktacidoza*

Laktacidoza je zabilježena prilikom primjene linezolida. Bolesnici u kojih se jave znakovi i simptomi metaboličke acidoze, uključujući rekurentnu mučninu ili povraćanje, bol u abdomenu, niske vrijednosti bikarbonata ili hiperventilaciju za vrijeme primjene linezolida, moraju odmah primiti hitnu medicinsku pomoć. U slučaju pojave laktacidoze mora se razmotriti korist od nastavka primjene linezolida u odnosu na potencijalne rizike.

### *Disfunkcija mitohondrija*

Linezolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijama. Štetni događaji poput laktacidoze, anemije i neuropatije (optičke i periferne) mogu se javiti kao rezultat navedene inhibicije; ovi događaji su češći kada se lijek koristi duže od 28 dana.

### *Serotoninski sindrom*

Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istodobnom primjenom linezolida i serotoninergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opiodi (vidjeti dio 4.5). Stoga je istodobna primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako je istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova prijeko potrebna. U tim slučajevima bolesnike se mora pažljivo nadzirati u pogledu znakova i simptoma serotoninskog sindroma kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i nekoordinacija. U slučaju pojave znakova ili simptoma liječnici moraju razmotriti prekid primjene jednog ili oba lijeka; ako se prekine primjena serotoninergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

### *Hiponatrijemija i SIADH*

Hiponatrijemija i/ili sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) prijavljeni su u nekih bolesnika liječenih linezolidom. Preporučuje se redovito provjeravanje razina natrija u serumu u bolesnika izloženih riziku od hiponatrijemije, kao što su stariji bolesnici i bolesnici koji uzimaju lijekove koji mogu sniziti razine 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 napreduju do gubitka vida, zabilježeni su u bolesnika koji su liječenih linezolidom; ti su slučajevi prije svega zabilježeni u bolesnika koji su liječeni duže od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike se mora uputiti da prijave simptome oštećenja vida, kao što su promjena oštine vida, promjene u raspoznavanju boja, zamućenje vida ili ispad vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje hitna procjena uz upućivanje oftalmologu, po potrebi. Ako bilo koji od bolesnika uzima Linezolid Accord duže od preporučenih 28 dana, mora se redovito nadzirati funkciju vida.

U slučaju pojave periferne ili optičke neuropatije, mora se razmotriti korist od nastavka primjene lijeka Linezolid Accord u odnosu na potencijalne rizike.

Može postojati povećani rizik od pojave neuropatije kada se linezolid primjenjuje u bolesnika koji uzimaju ili su nedavno uzimali antimikobakterijske lijekove za liječenje tuberkuloze.

### *Konvulzije*

Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih linezolidom. U većini slučajeva, u anamnezi su zabilježeni napadaji ili faktori rizika za napadaje. Bolesnike se mora uputiti da obavijeste svog liječnika ako imaju napadaje u anamnezi.

### *Inhibitori monoaminoooksidaze*

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAOI). Međutim, u dozama u kojima se primjenjuje kao antibakterijska terapija nema antidepresivni učinak. Postoje vrlo ograničeni podaci iz ispitivanja interakcija lijekova i sigurnosti linezolida kada se primjenjuje u bolesnika s postojećim stanjima i/ili istodobno s lijekovima koji mogu imati povećani rizik od inhibicije monoaminoooksidaze. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u ovim okolnostima osim u slučaju kada je moguće pomno praćenje i nadzor bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

### *Primjena uz hranu bogatu tiraminom*

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

### *Superinfekcija*

Učink terapije linezolidom na normalnu floru nije procijenjen u kliničkim ispitivanjima.

Primjena antibiotika može povremeno dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama. Na primjer, u približno 3% bolesnika koji su primali linezolid u preporučenim dozama, tijekom kliničkih ispitivanja došlo je do pojave kandidijaze povezane s primjenom lijeka. Ako tijekom terapije dođe do pojave superinfekcije, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

### *Posebne populacije*

Linezolid se mora primjenjivati uz poseban oprez u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega i to samo kada se očekivana korist smatra većom od teoretskog rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre preporučuje se samo kada se očekivana korist smatra većom od teoretskog rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### *Oštećenje plodnosti*

Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i uzrokovao promjene u morfologiji sperme kod odraslih mužjaka štakora pri razinama izloženosti približno jednakim onim koje se očekuju u ljudi; mogući učinci linezolida na muški reproduktivni sustav u ljudi nisu poznati (vidjeti dio 5.3).

### *Klinička ispitivanja*

Sigurnost i učinkovitost linezolida u razdoblju primjene dužem od 28 dana nije utvrđena.

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s lezijama dijabetičkog stopala, dekubitusom ili ishemijskim lezijama, teškim opeklinama ili gangrenom. Stoga je iskustvo s primjenom linezolida u liječenju ovih stanja ograničeno.

### *Pomoćne tvari*

Jedan ml otopine sadrži 45,7 mg (tj. 13,7 g/300 ml) glukoze. To se mora uzeti u obzir u bolesnika s dijabetesom melitusom ili drugim stanjima povezanim s netolerancijom glukoze.

Ovaj lijek sadrži 114 mg natrija po jedinici od 300 ml, što je jednako 5,7 % preporučenog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu prema preporukama WHO-a.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### *Inhibitori monoaminoooksidaze*

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAOI). Postoje vrlo ograničeni podaci iz ispitivanja interakcija lijekova i sigurnosti linezolida kada se primjenjuje u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu imati povećani rizik od inhibicije monoaminoooksidaze. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u ovim okolnostima osim u slučaju kada je moguće pomno praćenje i nadzor bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Potencijalne interakcije koje dovode do povišenja krvnog tlaka*

U normotenzivnih zdravih dobrovoljaca linezolid je pojačao povećanje krvnog tlaka uzrokovano pseudoefedrinom i fenilpropanolamin hidrokloridom. Istodobna primjena linezolida s pseudoefedrinom ili fenilpropanolamin hidrokloridom dovela je do prosječnog porasta sistoličkog krvnog tlaka za 30-40 mmHg u usporedbi s povećanjem od 11-15 mmHg samo s linezolidom, od 14-18 samo s pseudoefedrinom ili fenilpropanolamin hidrokloridom i 8-11 mmHg s placebom. Slična ispitivanja u hipertenzivnih ispitanika nisu provedena. Preporučuje se pažljivo titriranje doza lijekova s vazopresivnim učinkom, uključujući dopaminergičke lijekove, do postizanja željenog odgovora, kada se primjenjuju istodobno s linezolidom.

#### *Potencijalne serotoninergičke interakcije*

Potencijalne interakcije između lijekova s dekstrometorfanom ispitivane su u zdravih dobrovoljaca. U ispitanika je primijenjen dekstrometorfan (dvije doze od 20 mg primijenjene u razmaku od 4 sata) sa ili bez linezolida. U zdravih ispitanika koji su primali linezolid i dekstrometorfan nisu zabilježeni učinci serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, crvenilo, dijaforeza, hiperpireksija).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet: prijavljen je jedan slučaj pojave učinaka koji sliče serotoninskom sindromu u bolesnika koji je 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 opiodi, zabilježeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), a liječenje bolesnika u kojih je primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova neophodna opisano je u dijelu 4.4.

#### *Primjena uz hranu bogatu tiraminom*

Nisu uočeni značajni učinci na povećanje tlaka u ispitanika koji su primali linezolid i manje od 100 mg tiramina. To ukazuje da je potrebno samo izbjegavati unošenje velikih količina hrane i pića koji sadrže veću 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 putem citokroma P450*

Metaboliziranje linezolida putem enzimskog sustava citokroma P450 (CYP) ispod je razine detekcije, a linezolid ne inhibira ni jednu od klinički značajnih humanih izoformi CYP-a (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Slično tome, linezolid ne inducira izoenzime P450 kod štakora. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova izazvane CYP450 prilikom primjene linezolida.

#### *Rifampicin*

Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida ispitivan je na šesnaest zdravih odraslih muških dobrovoljaca koji su primali 600 mg linezolida dvaput dnevno u trajanju od 2,5 dana sa i bez rifampicina u dozi od 600 mg jednom dnevno u trajanju od 8 dana. Rifampicin je snizio vrijednosti C<sub>max</sub> i AUC za linezolid u prosjeku za 21% [90 %-tni CI, 15, 27] odnosno 32% [90 %-tni CI, 27, 37]. Mehanizam ove interakcije i njen klinički značaj nisu poznati.

#### *Varfarin*

Kada je varfarin dodan istodobno terapiji linezolidom u stanju dinamičke ravnoteže, zabilježeno je smanjenje srednje vrijednosti maksimalnog INR-a za 10% te smanjenje AUC INR za 5%. Nema dovoljno podataka od bolesnika koji su primali varfarin i linezolid za procjenu kliničkog značaja ovih rezultata, ako uopće postoji.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### **Trudnoća**

Postoje ograničeni podaci o primjeni linezolida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoji potencijalni rizik za ljude.

Linezolid se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako je to jasno neophodno tj. samo ako je potencijalna korist veća od teoretskog rizika.

## Dojenje

Podaci dobiveni na životinjama ukazuju na mogućnost izlučivanja linezolida i njegovih metabolita u majčino mlijeko, pa se stoga dojenje mora prekinuti prije i tijekom primjene.

## Plodnost

U ispitivanjima na životinjama linezolid je doveo do smanjenja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

### 4.8 Nuspojave

U tablici u nastavku navedene su nuspojave s učestalošću koja se temelji na podacima o svim uzrocima iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala preko 2000 odraslih bolesnika koji su primali preporučene doze linezolida u trajanju do 28 dana.

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

Najčešće zabilježeni štetni događaji povezani s primjenom lijeka koji su doveli do prekida liječenja bili su glavobolja, dijareja, mučnina i povraćanje. Oko 3% ispitanika prekinulo je liječenje zbog pojave štetnog događaja povezanog s primjenom lijeka.

Dodatne nuspojave zabilježene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici pod kategorijom učestalosti „nepoznato“ s obzirom da se iz dostupnih podataka ne može procijeniti njihova učestalost.

Za vrijeme liječenja linezolidom zabilježene su i prijavljene nuspojave uz sljedeću učestalost: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )	Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )	Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Infekcije i infestacije</b>	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis*			



	infekcije	vaginitis			
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	trombocitopenija*, anemija*†	pancitopenija*, leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	sideroblastična anemija*		mijelosupresija*
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			anafilaksa		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		hiponatrijemija	laktacidoza*		
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	nesanica				
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus), omaglica	konvulzije*, periferna neuropatija*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**
<b>Poremećaji oka</b>		optička neuropatija*, zamućen vid*	poremećaji vidnog polja*		optički neuritis*, gubitak vida*, promjene oštine vida*, promjene u raspoznavanju boja*
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		tinitus			
<b>Srčani poremećaji</b>		aritmija (tahikardija)			
<b>Poremećaji krvožilnog sustava</b>	hipertenzija	prolazni ishemijski napadi, flebitis, tromboflebitis			
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizirana ili generalizirana bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija,	pankreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, rijetka stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika	površinska diskoloracija zuba		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	abnormalni rezultati testova funkcije jetre; povećan AST, ALT ili alkalna	povećan ukupni bilirubin			

	fosfataza				
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	svrbež, osip	angioedem, urtikarija, bulozni dermatitis, dermatitis, dijaforeza	toksična epidermalna nekroliza <sup>#</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>#</sup> , vaskulitis izazvan preosjetljivošću		alopecija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	povećan BUN	zatajenje bubrega, povećan kreatinin, poliurija			
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		vulvovaginalni poremećaj			
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žeđ			
<b>Pretrage</b>	<p><u>Biokemija</u></p> <p>Povećanje vrijednosti LDH-a, kreatin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze koja nije natašte. Smanjenje vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija. Povećanje ili smanjenje kalija ili bikarbonata.</p> <p><u>Hematologija</u></p> <p>Povećanje vrijednosti neutrofila ili eozinofila. Smanjenje vrijednosti hemoglobina, hematokrita ili broja crvenih krvnih stanica. Povećanje ili</p>	<p><u>Biokemija</u></p> <p>Povećanje vrijednosti natrija ili kalcija. Smanjenje vrijednosti glukoze koja nije natašte. Povećanje ili smanjenje vrijednosti klorida.</p> <p><u>Hematologija</u></p> <p>Povećanje broja retikulocita.</p> <p>Smanjenje broja neutrofila.</p>			

	<p> smanjenje broja trombocita ili crvenih krvnih stanica.</p>				
--	--	--	--	--	--

\* Vidjeti dio 4.4.

\*\* Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

# Učestalost nuspojave procijenjena primjenom „pravila 3 nuspojave“.

† Vidjeti u nastavku

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrane su ozbiljnim u rijetkim slučajevima: lokalizirana bol u abdomenu, prolazni ishemijski napadi i hipertenzija.

†U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je linezolid primjenjivan u trajanju do 28 dana zabilježena je anemija u manje od 2,0% bolesnika. U programu milosrdne primjene lijeka u bolesnika s infekcijama opasnim po život i postojećim komorbiditetima postotak bolesnika u kojih se javila anemija dok su primali linezolid tijekom ≤ 28 dana bio je 2,5% (33/1326) u usporedbi s 12,3% (53/430) u bolesnika koji su primali linezolid tijekom > 28 dana. Udio bolesnika u kojih je zabilježena ozbiljna anemija povezana s lijekom koja je zahtijevala transfuziju krvi bio je 9% (3/33) u bolesnika koji su liječeni tijekom ≤ 28 dana te 15% (8/53) u bolesnika koji su liječeni tijekom > 28 dana.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja provedenih na više od 500 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 17 godina starosti) ne pokazuju razliku sigurnosnog profila linezolida kod pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s onim kod 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nije poznat specifični antidot.

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja. Međutim, sljedeće informacije mogu biti korisne:

Preporučuje se potporna njega zajedno s održavanjem glomerularne filtracije. Oko 30% doze linezolida uklanja se tijekom 3-satne hemodijalize, ali nisu dostupni podaci o uklanjanju linezolida peritonealnom dijalizom ili hemoperfuzijom. Dva primarna metabolita linezolida također se djelomično uklanjaju hemodijalizom.

Znakovi toksičnosti kod štakora nakon primjene doze linezolida od 3000 mg/kg/dan bili su smanjena aktivnost i ataksija, dok je kod pasa koji su primili 2000 mg/kg/dan došlo do povraćanja i tremora.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antibiotici, ATK oznaka: J01XX08

### Opća svojstva

Linezolid je sintetički, antibakterijski lijek koji pripada novoj klasi antibiotika, oksazolidinonima. Posjeduje in vitro djelovanje protiv aerobnih gram-pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma djelovanja. Konkretno govoreći, veže se na određeno mjesto na bakterijskom ribosomu (23S na podjedinici 50S) i sprječava stvaranje funkcionalnog inicijacijskog kompleksa 70S što je osnovni dio translacijskog procesa.

In vitro postantibiotski učinak (PAE) linezolida na *Staphylococcus aureus* trajao je oko 2 sata. Kada se mjerio na životinjskim modelima, postantibiotski učinak in vivo trajao je 3,6 i 3,9 sati za *Staphylococcus aureus* odnosno *Streptococcus pneumoniae*. U ispitivanjima na životinjama ključni farmakodinamički parametar za djelotvornost bilo je vrijeme tijekom kojeg razina linezolida u plazmi nadmašuje minimalnu inhibitorску koncentraciju (MIK) za infektivni organizam.

### Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorске koncentracije (MIK) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za stafilokoke i enterokoke su osjetljive  $\leq 4$  mg/l i rezistentne  $> 4$  mg/l. Granične vrijednosti za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) su osjetljive  $< 2$  mg/l i rezistentne  $> 4$  mg/l.

Granične vrijednosti MIK-a nepovezane s vrstom su osjetljive  $< 2$  mg/l i rezistentne  $> 4$  mg/l. Granične vrijednosti nepovezane s vrstom utvrđene su prvenstveno na osnovu FK/FD podataka i neovisne su od distribucija MIK-a za pojedinačne vrste. Koriste se isključivo za organizme za koje nije utvrđena konkretna granična vrijednost, a ne za vrste kod kojih se testiranje na osjetljivost ne preporučuje.

### Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati s obzirom na zemljopisni položaj i vrijeme za odabrane sojeve. Stoga su informacije o lokalnoj rezistenciji poželjne, osobito kod liječenja teških infekcija. U slučaju potrebe se mora zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist primjene lijeka kod nekih vrsta infekcija upitna.

Kategorija
<u>Osjetljivi mikroorganizmi</u>
<b>Gram-pozitivni aerobi:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Koagulaza negativni stafilokoki
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoki skupine C

Streptokoki skupine G

**Gram-pozitivni anaerobi:**

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus anaerobius*

*Peptostreptococcus species*

Rezistentni organizmi

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria spp.*

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas spp.*

\*Klinička djelotvornost dokazana je za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama

Iako je linezolid pokazao određeno in vitro djelovanje protiv bakterija *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, dostupni podaci nisu dostatni za dokazivanje kliničke djelotvornosti.

**Rezistencija**

Križna rezistencija

Mehanizam djelovanja linezolida razlikuje se od drugih skupina antibiotika. In vitro ispitivanja na kliničkim izolatima (uključujući stafilokoke otporne na meticilin, enterokoke otporne na vankomicin i streptokoke otporne na penicilin i eritromicin) ukazuju na to da je linezolid obično aktivan protiv organizama koji su rezistentni na jednu ili više drugih skupina antimikrobnih lijekova.

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

Kao što je dokumentirano kod drugih antibiotika kada se koriste u bolesnika s infekcijama koje se teško liječe i/ili tijekom dužeg vremena, zabilježeno je naglo smanjenje osjetljivosti na linezolid. Rezistencija na linezolid zabilježena je kod enterokoka, *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativnih stafilokoka. Općenito je povezana s produženim trajanjem terapije i prisustvom prostetskih materijala ili nedreniranim apscesima. Kada se u bolnici susretnu organizmi rezistentni na antibiotik, važno je naglasiti nužnost provođenja mjera za kontrolu širenja infekcija.

**Informacije iz kliničkih ispitivanja**

Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji:

U otvorenom ispitivanju uspoređena je učinkovitost linezolida (10 mg/kg svakih 8 h) s vankomicinom (10-15 mg/kg svakih 6-24 h) u liječenju infekcija sa suspektno ili dokazano rezistentnim gram-pozitivnim patogenima (uključujući bolničku pneumoniju, komplicirane infekcije kože i kožnih struktura, bakterijemije povezane s kateterom, bakterijemije nepoznatog uzroka i druge infekcije) u djece od rođenja do 11 godina starosti. Stope kliničkog izlječenja u klinički ocjenjivoj populaciji iznosile su 89,3% (134/150) i 84,5% (60/71) za linezolid odnosno vankomicin (95%-tni CI: -4,9, 14,6).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Linezolid Accord primarno sadrži (s)-linezolid koji je biološki aktivan i metabolizira se tako da formira neaktivne derivate.

### Apsorpcija

Linezolid se apsorbira brzi i ekstenzivno nakon oralnog doziranja.

Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se unutar 2 sata nakon doziranja.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost linezolida (peroralno i intravensko doziranje praćeno u križnoj studiji) je potpuno (oko 100%). Hrana ne utječe u značajnoj mjeri na apsorpciju.

Vrijednosti  $C_{max}$  i  $C_{min}$  linezolida u plazmi (srednja vrijednost i [SD]) u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene doze od 600 mg dvaput dnevno iznosile su 15,1 [2,5] mg/l odnosno 3,68 [2,68] mg/l.

U drugom ispitivanju nakon oralnog doziranja 600 mg dvaput dnevno do stanja dinamičke ravnoteže,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  vrijednosti iznosile su 21,2 [5,8] mg/l odnosno 6,15 [2,94] mg/l. Stanje dinamičke ravnoteže postizano je do drugog dana doziranja.

### Distribucija

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

Koncentracije linezolida su određene u različitim tekućinama kod ograničenog broja ispitanika u ispitivanjima na dobrovoljcima nakon višekratnog doziranja. Omjer linezolida u pljuvački i znoju u odnosu na plazmu iznosio je 1,2:1,0 odnosno 0,55:1,0. Omjer za tekućinu koja oblaže epitel i alveolarne stanice pluća iznosio je 4,5:1,0 odnosno 0,15:1,0 kada je mjeren pri  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže. U malom ispitivanju na ispitanicima s ventrikulo-peritonealnim shuntovima i u osnovi neupaljenim moždanim ovojnicama, omjer linezolida u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi pri  $C_{max}$  iznosio je 0,7:1,0 nakon višekratnog doziranja linezolidom.

### Biotransformacija

Linezolid se primarno metabolizira oksidacijom morfolinskog prstena što rezultira uglavnom formiranjem dva neaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena; metabolitima aminoetoksiacetatne kiseline (PNU-142300) i hidroksietil glicina (PNU-142586). Hidroksietil glicin (PNU-142586) je predominantni metabolit kod ljudi i pretpostavlja se da se stvara neenzimskim procesom. Aminoetoksiacetatna kiselina (PNU-142300) kao metabolit je prisutna u manjoj mjeri. Nađeni su i drugi rjeđi, neaktivni metaboliti.

### 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%), kao ishodišni lijek (30%) i kao PNU-142300 (10%). U stolici se lijek gotovo ne nalazi u obliku ishodišnog lijeka, ali se približno 6% i 3% pojedinačne doze pojavljuje kao PNU-142586 odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno oko 5-7 sati.

Približno 65% ukupnog klirensa linezolida se odvija nerenalnim putem. Manji stupanj nelinearnosti u klirensu linezolida je uočen s povećanjem doze linezolida. Izgleda da je razlog tome slabiji renalni i nerenalni klirens kod većih koncentracija linezolida. Međutim, razlika u klirensu je mala i ne odražava se na prividno poluvrijeme eliminacije.

### ***Posebne populacije***

Oštećenje bubrega: Nakon jedne doze od 600 mg zabilježena je 7-8 puta veća izloženost dvama primarnim metabolitima linezolida u plazmi bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (tj. klirens kreatinina < 30 ml/min). Međutim, nije bilo povećanja AUC-a za ishodišni lijek. Iako se hemodijalizom mogu djelomično ukloniti glavni metaboliti linezolida, razine metabolita u plazmi nakon jednokratnog doziranja sa 600 mg su i dalje bile značajno veće nakon provedene dijalize nego što je zabilježeno u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

U 24 bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, od kojih je 21 bolesnik bio podvrgnut redovitoj hemodijalizi, vršne koncentracije dva glavna metabolita u plazmi nakon višednevne primjene doze bile su 10 puta veće od onih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine linezolida u plazmi nisu bile promijenjene.

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

Oštećenje jetre: ograničeni podaci ukazuju da farmakokinetika linezolida, PNU-142300 i PNU-142586 nije promijenjena u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh klasa A ili B). Nije procijenjena farmakokinetika linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh klasa C). Međutim, s obzirom da se linezolid metabolizira neenzimskim procesom, ne očekuje se da oštećenje funkcije jetre značajno promijeni njegov metabolizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od < 18 godina): podaci o sigurnosti i učinkovitosti linezolida u djece i adolescenata (u dobi od < 18 godina) su nedovoljni te se zbog toga njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2). Potrebna su dodatna ispitivanja kako bi se utvrdile preporuke za sigurno i učinkovito doziranje. Farmakokinetička ispitivanja ukazuju da je nakon pojedinačnih i višekratnih doza u djece (u dobi od 1 tjedna do 12 godina) klirens linezolida (na temelju kg tjelesne težine) bio veći u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle, ali se smanjivao s povećanjem dobi.

U djece u dobi od 1 tjedan do 12 godina primjena 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno dovela je do izloženosti približno kao kod primjene 600 mg dvaput dnevno u odraslih osoba.

U novorođenčadi do tjedan dana starosti sistemski klirens linezolida (na temelju kg tjelesne težine) povećavao se brzo u prvom tjednu života. Stoga će se u novorođenčadi kojoj se daje linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno postići najveća sistemska izloženost prvog dana nakon poroda. Međutim, prekomjerna akumulacija se ne očekuje uz ovaj režim doziranja tijekom prvog tjedna života jer se klirens povećava brzo tijekom ovog razdoblja.

U adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) farmakokinetika linezolida bila je slična onoj u odraslih osoba nakon primjene doze od 600 mg. Stoga će se u adolescenata koji primaju 600 mg svakih 12 sati dnevno postići slična izloženost kao u odraslih koji primaju istu dozu.

U pedijatrijskih bolesnika s ventrikuloperitonealnim shuntovima koji su primali linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati zabilježene su varijabilne koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) nakon pojedinačnog ili višekratnog doziranja linezolida. Terapijske koncentracije nisu dosljedno postignute niti održane u CSF-u. Stoga se primjena linezolida ne preporučuje za empirijsko liječenje pedijatrijskih bolesnika s infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Starije osobe: farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i više.

**Bolesnice:** žene imaju nešto manji volumen distribucije nego muškarci, a srednja vrijednost klirensa im je smanjena za oko 20% kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije u plazmi su veće u žena što se može djelomično pripisati razlikama u tjelesnoj težini. Međutim, s obzirom da se srednja vrijednost poluvremena linezolida ne razlikuje u značajnoj mjeri između muškaraca i žena, ne očekuje se da bi koncentracije u plazmi u žena značajno porasle iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost te zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid je doveo do smanjenja plodnosti i reproduktivnog učinka mužjaka štakora pri razinama izloženosti otprilike jednakim onima u ljudi. Ovi učinci su bili reverzibilni kod spolno zrelih životinja. Međutim, ti učinci nisu bili reverzibilni kod mladih životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog razdoblja spolnog sazrijevanja. Zabilježene su abnormalnosti u morfologiji sperme u testisima odraslih mužjaka štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Izgleda da linezolid nije utjecao na sazrijevanje spermatozoida štakora. Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom posredovane promjene plodnosti. Hipertrofija epididimisa nije uočena kod pasa tretiranih tijekom mjesec dana, iako su promjene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod miševa i štakora nisu pokazala teratogeni učinak pri razinama izloženosti 4 puta većim odnosno jednakim onima koje se očekuju u ljudi. Iste koncentracije linezolida su uzrokovale maternalnu toksičnost kod miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu tjelesnu težinu i pogoršanje normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u soju miševa. Kod štakora je uočena blaga maternalna toksičnost pri izloženostima nižim od očekivanih kliničkih izloženosti. Zabilježena je blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom tjelesnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, smanjenim preživljavanjem mladunaca i blagim odgađanjem sazrijevanja. Prilikom parenja ti isti mladunci pokazivali su znakove reverzibilnog, o dozi ovisnog povećanog gubitka prije implantacije s pratećim smanjenjem plodnosti. Kod kunića smanjenje tjelesne težine fetusa javilo se samo u prisustvu maternalne toksičnosti (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 AUC-ima. Za ove vrste je poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora za vrijeme laktacije, a zabilježene koncentracije su bile veće od onih u plazmi ženki.

Linezolid uzrokuje reverzibilnu mijelosupresiju kod štakora i pasa.

U štakora kod kojih je linezolid primjenjivan oralno tijekom 6 mjeseci zabilježena je nereverzibilna, minimalna do blaga aksonalna degeneracija bedrenog živca pri dozi od 80 mg/kg/dan; minimalna degeneracija bedrenog živca također je zabilježena kod 1 mužjaka pri ovoj dozi prilikom privremene nekropsije nakon 3 mjeseca. Provedena je osjetljiva morfološka evaluacija perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. Utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca kod 2 od 3 mužjaka štakora nakon 6 mjeseci doziranja, ali direktna povezanost s lijekom je bila dvosmislena zbog akutne prirode rezultata i njegove asimetrične distribucije. Zabilježena degeneracija očnog živca bila je mikroskopski usporediva sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom kod starijih štakora te bi mogla predstavljati pogoršanje uobičajene promjene za tu dob.

Neklinički podaci koji se temelje na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti i genotoksičnosti ponovljenih doza nisu otkrili posebnu opasnost za ljude osim one koja je opisana u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Ispitivanja kancerogenosti/onkogenosti nisu provedena zbog kratkog trajanja doziranja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari



glukoza hidrat,  
natrijev citrat dihidrat (E331),  
citratna kiselina hidrat(E330),  
klorovodična kiselina (E507) (za podešavanje pH vrijednosti),  
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH vrijednosti),  
voda za injekcije.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Ako ne postoje ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

Aditivi se ne smiju dodavati ovoj otopini. Ako će se linezolid primijeniti istodobno s drugim lijekovima, svaki se lijek mora primijeniti odvojeno u skladu s uputama za njegovu primjenu. Slično tome, ako će se ista intravenska linija koristiti za sekvencijalnu infuziju nekoliko lijekova, intravenski sustav se prije i nakon primjene linezolida mora isprati kompatibilnom otopinom za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Poznato je da je linezolid otopina za infuziju fizikalno inkompatibilna sa sljedećim spojevima: amfotericin B, klorpromazin hidroklorid, diazepam, pentamidin izetionat, eritromicin laktobionat, fenitoin natrij i sulfametoksazol/trimetoprim. Pored toga, kemijski je inkompatibilan s ceftriakson natrijem.

## 6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon otvaranja: s mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju do vremena za primjenu radi zaštite od svjetlosti.

Informacije o uvjetima čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka potražite u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednokratne, višeslojne infuzijske vrećice bez lateksa, spremne za uporabu, zatvorene unutar folijske laminatne zaštitne vrećice. Vrećica sadrži 300 ml otopine i zapakirana je u kutiju. Jedna kutija sadrži 10 infuzijskih vrećica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Uklonite zaštitnu vrećicu tek kada ste spremni za primjenu, a zatim provjerite čvrstim stiskanjem propušta li vrećica negdje. Ako vrećica propušta, nemojte je koristiti jer možda nije sterilna. Otopinu se mora vizualno pregledati prije uporabe, a samo se bistra otopina bez čestica smije koristiti. Vrećice se ne smiju serijski spajati. Neiskorištenu otopinu se mora baciti. Nemojte spajati djelomično iskorištene vrećice.

Linezolid otopina za infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama: 5%-tnom glukozom za intravensku infuziju, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za intravensku infuziju, otopinom za injekcije Ringerlaktata (Hartmannova otopina za injekcije).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal se mora zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Warszawa,  
Mazowieckie, Poljska

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

HR-H-328955893

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

20. prosinca 2017. /03. prosinca 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.04.2023.