

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Linezolid Krka 2 mg/ml otopina za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 2 mg linezolida.

Jedna infuzijska vrećica s 300 ml otopine sadrži 600 mg linezolida.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

- glukoza (13,7 g/300 ml)
- natrij (114 mg/300 ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Bistra, bezbojna do žuta ili do žuto-smeđa otopina (pH: 4,6 – 5,2; osmolalnost: 270 mOsmol/kg – 320 mOsmol/kg).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Bolničke pneumonije

Izvanbolnički stečene pneumonije

Linezolid Krka je indiciran u liječenju izvanbolničke stečene pneumonije i bolničke pneumonije odraslih bolesnika koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li Linezolid Krka 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 potvrđena ili se sumnja na istodobnu infekciju Gram negativnim bakterijama.

Komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Linezolid otopina za infuziju, filmom obložene tablete ili suspenzija za oralnu primjenu mogu se primijeniti kao početna terapija. Bolesnicima koji su započeli liječenje parenteralnim oblikom linezolida, terapija se može zamijeniti peroralnom formulacijom kada je to klinički indicirano. Pri tome nije potrebna prilagodba doze jer je biorasploživost linezolida nakon peroralne primjene oko 100%.

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

Trajanje liječenja ovisi o uzročniku, mjestu i težini infekcije te o kliničkom odgovoru bolesnika. U nastavku prikazane preporuke o dužini liječenja temeljene su na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke infekcije, ali to nije evaluirano u kliničkim ispitivanjima. Maksimalno preporučeno trajanje liječenja je 28 dana. Djelotvornost i sigurnost primjene linezolida u razdoblju duljem od 28 dana nisu utvrđene (vidjeti dio 4.4). Za infekcije koje su popraćene bakterijemijom nije potrebno povećavati preporučenu dozu niti trajanje liječenja. Preporučena doza za infuzijsku otopinu kao i za tablete/granule za oralnu suspenziju je identična i iznosi:

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

### Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost linezolida u djece i adolescenata 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 funkcije bubrega

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

### Teško oštećenje 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 osobit 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 ovakvu terapiju. Primarni metaboliti linezolida se također, u određenoj mjeri, mogu odstraniti dijalizom, ali je koncentracija tih metabolita i nakon dijalize značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili u onih s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

Stoga je linezolid potrebno primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti hemodijalizi, odnosno samo onda kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

Do sada nema dovoljno iskustva s primjenom linezolida u bolesnika koji su podvrgnuti kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) ili alternativnim postupcima liječenja zatajivanja bubrega (osim hemodijalize).

#### Teško oštećenje funkcije jetre:

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

#### Način primjene

Preporučenu dozu linezolida potrebno je dati intravenski dva puta dnevno.

Put primjene: intravenska primjena.

Otopina za infuziju se primjenjuje tijekom 30 do 120 minuta.

### **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 istih.

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

- nekontrolirana hipertenzija, feokromocitom, karcinoid, tireotoksikoza, bipolarni poremećaj, shizoafektivni poremećaj, akutna stanja konfuzije.
- inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4), triciklički antidepresivi, agonisti serotoninskih 5-HT<sub>1</sub> receptora (triptani), direktni ili indirektni simpatomimetici (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazoaktivni lijekovi (npr. epinefrin, norepinefrin), dopaminergički lijekovi (npr. dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama ukazuju na mogućnost prolaska linezolida 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 teškom insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi te 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 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 funkcije jetre te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se tim bolesnicima smije primijeniti samo ako je moguć pažljivi nadzor razine hemoglobina, krvne slike i broja trombocita.

Ako dođe do ozbiljne mijelosupresije za vrijeme primjene linezolida, liječenje treba prekinuti, osim ako se smatra da je apsolutno neophodno nastaviti liječenje, pri čemu treba intenzivno nadzirati krvnu sliku te provoditi odgovarajuće strategije liječenja.

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

stanju krvne slike.

U ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka, zabilježena je viša incidencija ozbiljnih anemija u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. U ovih bolesnika je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju zabilježeni su i nakon stavljanja lijeka na tržište, češće u bolesnika koji su primali linezolid dulje od 28 dana. Zabilježeni su slučajevi sideroblastične anemije nakon stavljanja lijeka na tržište. U slučajevima za koje se znao početak liječenja, većina je bolesnika primala linezolid dulje od 28 dana. Većina se bolesnika potpuno ili djelomično oporavila nakon prekida primjene linezolida, s ili bez liječenja anemije.

#### Nejednaka smrtnost u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s Gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera

Opažena je povećana smrtnost bolesnika liječenih s linezolidom, u odnosu na vankomicin/dikloksacilin/oksacilin, u otvorenom ispitivanju na teškim bolesnicima s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21,5%) u odnosu na 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 skupini 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 skupini s linezolidom inficirano je Gram- negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja te umrlo od infekcija uzrokovanih Gram-negativnim patogenima i polimikrobnih infekcija. Stoga, u kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid se smije primijeniti u bolesnika s poznatom ili mogućom infekcijom Gram-negativnim bakterijama samo u slučaju kada nisu moguće druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.1). U tim slučajevima treba istodobno započeti i s primjenom antibiotika koji djeluju na Gram- negativne bakterije.

#### Dijareja i kolitis povezani s primjenom antibiotika

Proljev i kolitis povezan s uporabom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis i dijareju uzrokovanu uzročnikom *Clostridium difficile*, zabilježeni su uz gotovo sve antibiotike, uključujući i linezolid i mogu varirati u težini od blagih proljeva do smrtonosnih kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju tešku dijareju tijekom ili nakon primjene linezolida. Ako postoji sumnja ili se potvrdi proljev 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 i rekurentnu mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, niske vrijednosti bikarbonata, ili hiperventiliraju za vrijeme primjene linezolida, zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje. U slučaju 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 istodobnom primjenom linezolida i serotonergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opioidi (vidjeti dio 4.5). Stoga je istovremena primjena linezolida i serotonergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako je to prijeko potrebno.

U tim slučajevima, bolesnike treba pažljivo nadzirati obzirom na znakove i simptome serotoninskog

sindroma, kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. Ako se jave ovi simptomi, liječnici bi trebali razmotriti prekid jednog ili oba lijeka; ako se prekine primjena serotonergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

#### *Hiponatrijemija i sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona*

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

#### *Periferna i optička neuropatija*

Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija i optički neuritis ponekad progrediraju do gubitka vida i zabilježeni su u bolesnika koji su primali linezolid; zabilježeni su primarno u bolesnika liječenih dulje od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, kao što su promjena u oštrom 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 liječenja lijekom linezolid u odnosu na potencijalne rizike.

Može biti povećan rizik pojave neuropatije u bolesnika koji uz linezolid istodobno uzimaju ili su nedavno uzimali antimikrobnu terapiju 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 za napadaje. Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnika ako imaju napadaje u anamnezi.

#### *Inhibitori monoaminoooksidaze*

Linezolid je reverzibilni, ne-selektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAO). Međutim, u dozama u kojima se primjenjuje kao antibakterijska terapija ne uzrokuje antidepresivni učinak. Postoje ograničeni podaci dobiveni iz ispitivanja o interakcijama linezolida, kao i o sigurnosti primjene linezolida u bolesnika koji zbog druge bolesti odnosno istodobne terapije mogu biti pod povećanim rizikom inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima osim u slučaju kad je moguće kontinuirano pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### *Primjena uz hranu bogatu tiraminom*

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

#### *Superinfekcije*

U kliničkim ispitivanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.

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

#### *Posebne populacije*

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

Preporučeno je primjenjivanje linezolida u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom samo ako očekivana korist prevladava mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Poremećaj plodnosti*

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

mužjaka štakora pri dozama izloženosti sličnim onima u ljudima; moguće nuspojave linezolida na ljudski muški reproduktivni sustav su nepoznate (vidjeti dio 5.3).

#### Klinička ispitivanja

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

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s dijabetičkim stopalom, dekubitusom ili ishemičkim povredama, teškim opeklinama ili gangrenom. Stoga je ograničeno iskustvo u primjeni linezolida u liječenju navedenih bolesti.

#### Pomoćne tvari

300 ml otopine za infuziju sadrži 13,7 mg glukoze. To treba uzeti u obzir u bolesnika s dijabetes melitusom.

300 ml otopine za infuziju sadrži također i 114 mg natrija (5 mmol), što odgovara 5,7% preporučenog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu prema preporukama SZO.

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

#### Inhibitori monoaminoooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAO). Podaci iz ispitivanja interakcija su ograničeni, kao i podaci o sigurnosti istodobne primjene linezolida s drugim lijekovima koji mogu povećati rizik MAO inhibicije. Stoga se ne preporučuje primjenjivati linezolid u takvim slučajevima osim ukoliko je moguće trajno pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

#### Potencijalne interakcije koje dovode do hipertenzije

U normotenzivnih zdravih dobrovoljaca, linezolid je potencirao porast tlaka uzrokovan primjenom pseudoefedrina i fenilpropanolamin hidroklorida. Usporedna primjena s pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom dovela je do prosječnog porasta sistoličkog krvnog tlaka za 30-40 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 vazoaaktivnim učinkom, uključujući dopaminergičke lijekove, pažljivo titriraju do postizanja željenog odgovora, kada se primjenjuju istodobno s linezolidom.

#### Potencijalne serotonergičke interakcije

Potencijalne interakcije s deksstrometorfanom su ispitivane u zdravih dobrovoljaca. Ispitanicima je primijenjen deksstrometorfan (dvije doze od 20 mg u razmaku od 4 sata) sa ili bez linezolida. U zdravih dobrovoljaca koji su primali linezolid i deksstrometorfan nisu uočeni znakovi serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, rumenilo, dijaforeza, hiperpireksija).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je slučaj pojave učinaka nalik na serotoninski sindrom u jednog bolesnika koji je istodobno uzimao linezolid i deksstrometorfan, koji su se povukli nakon prekida primjene oba lijeka.

Tijekom kliničke primjene linezolida istodobno sa serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opioda, prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Liječenje bolesnika u kojih je istodobna primjena linezolida i serotonergičkih lijekova neophodna prikazano je u dijelu 4.4.

#### Primjena uz hranu bogatu tiraminom

Nisu uočeni značajni učinci na tlak u ispitanika koji su dobivali linezolid i manje od 100 mg tiramina. Može se zaključiti da je potrebno samo izbjegavati unošenje velikih količina hrane i pića koji sadrže veću količinu tiramina (zreliji sirevi, ekstrakti kvasca, nedestilirana alkoholna pića i fermentirani proizvodi od soje, kao što je umak od soje i sl.).

#### Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom citokroma P450

Razina metaboliziranja linezolida putem citokrom P450 (CYP) enzimskog sustava je ispod razine

detekcije. Linezolid ne inhibira niti jedan od klinički značajnih humanih CYP izoformi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Slično tome, linezolid ne inducira P450 izoenzime u štakora. Stoga se ne očekuju CYP450 inducirane interakcije tijekom primjene linezolida.

#### Rifampicin

Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida proučavan je na 16 zdravih muških 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 jedan put na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je smanjio C<sub>max</sub> i AUC linezolida prosječno za 21% [90% CI, 15, 27] i prosječno za 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 na temelju kojih bi se mogao odrediti klinički značaj ovih rezultata, ako uopće postoji.

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

#### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni linezolida u trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude također postoji.

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, linezolid je uzrokovao smanjivanje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

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

Bolesnike je potrebno upozoriti da postoji moguća opasnost od pojave omaglica ili smetnji vida (kako je opisano u dijelovima 4.4 i 4.8) tijekom primjene linezolida te da ne bi smjeli voziti automobil ili upravljati strojevima ako se pojavi neki od navedenih simptoma.

### **4.8 Nuspojave**

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava dobivena iz kliničkih ispitivanja provedenih na preko 6000 odraslih bolesnika liječenih preporučenim dozama linezolida, u trajanju do 28 dana.

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

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka uslijed kojih je prekinuta daljnja terapija bile su: glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje. Oko 3% bolesnika je prekinulo daljnje liječenje zbog nuspojave povezane s primjenom lijeka.

Dodatne zabilježene nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u tablici dolje pod "učestalost nepoznata", s obzirom da se iz dostupnih podataka ne može odrediti njihova učestalost.

Zabilježene su nuspojave za vrijeme liječenja linezolidom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

<b>Organski sustav</b>	<b>Često (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 do &lt;1/100)</b>	<b>Rijetko (≥1/10 000 do &lt;1/1000)</b>	<b>Učestalost nepoznata (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka)</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis* vaginitis		
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	trombocitopenija* , anemija*†	pancitopenija*, leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	sideroblastična anemija*	mijelosupresija*
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			anafilaksija	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		hiponatrijemija	laktacidoza*	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	insomnija			
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus), omaglica	konvulzije*, periferna neuropatija*, hipoestezija, parestezija		serotoninski sindrom**
<b>Poremećaji oka</b>		optička neuropatija*, zamagljen vid*	poremećaji vidnog polja*	optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštine vida*, promjene u raspoznavanju boja*
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		tinitus		
<b>Poremećaji srca</b>		aritmija (tahikardija)		
<b>Poremećaji krvožilnog sustava</b>	hipertenzija	tranzitorne ishemičke atake, flebitis, tromboflebitis		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljevanje, mučnina, povraćanje lokalizirano ili generalizirano bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pakreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, omekšana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika	površinska diskoloracija zuba	
<b>Poremećaji jetre</b>	abnormalni testovi jetrene	povećane vrijednosti		



<b>i žuči</b>	funkcije: povećane vrijednosti AST, ALT ili alkalne fosfataze	ukupnog bilirubina		
<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> , hipersenzitivni vaskulitis	alopecija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	povećane vrijednosti ureje u krvi	zatajenje bubrega, povećane vrijednosti kreatinina, poliurija		
<b>Poremećaji reproduktivno g sustava i dojki</b>		vulvovaginalni poremećaj		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	temperatura, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žeđ		
<b>Pretrage</b>	<u>Biokemijski parametri:</u> povišene vrijednosti LDH, kreatinin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze (koja nije na tašte), snižene vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija, povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata  <u>Hematologija:</u> povišen broj neutrofila ili eozinofila, smanjen haemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita, povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita	<u>Biokemijski parametri:</u> povišene vrijednosti natrija ili kalcija, smanjene vrijednosti glukoze (koja nije na tašte), povišene ili snižene vrijednosti klorida.  <u>Hematologija:</u> povišen broj retikulocita, smanjen broj neutrofila		

\* Vidjeti dio 4.4.

\*\* Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5

# Učestalost nuspojava procijenjena primjenom „pravila 3 nuspojave“

† Vidjeti ispod

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrale su se ozbiljnim u rijetkim slučajevima: lokalizirana abdominalna bol, tranzitorne ishemičke atake i hipertenzija.

† U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je linezolid primjenjivan u trajanju do 28 dana, zabilježena je pojava anemije u 2,0% bolesnika. U programima milosrdne primjene lijeka u bolesnika s po život opasnim infekcijama te drugim bolestima, postotak bolesnika koji su razvili anemiju tijekom liječenja linezolidom u trajanju  $\leq 28$  dana iznosio 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 povezana s lijekom koja je zahtijevala transfuziju bila je 9% (3/33) u bolesnika liječenih  $\leq 28$  dana prema 15% (8/53) u onih liječenih  $> 28$  dana.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci sigurnosti primjene linezolida iz kliničkih ispitivanja provedenih na više od 500 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 17. godine života) ne pokazuju razliku sigurnosnog profila linezolida u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi sa sigurnosnim profilom lijeka u populaciji odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

#### Simptomi

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.

#### Liječenje

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 se također uklanjaju u istom omjeru hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotici za sustavnu primjenu, ostali antibiotici  
ATK oznaka: J01XX08

#### Mehanizam djelovanja

Linezolid je sintetska, antibakterijska tvar koja pripada novoj skupini antibiotika, oksazolidinonima. Posjeduje *in vitro* aktivnost prema aerobnim Gram-pozitivnim bakterijama i anaerobnim mikroorganizmima. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina i posjeduje jedinstven mehanizam djelovanja. Veže se na određeno mjesto na bakterijskom ribosomu (23S na 50S podjedinici) i sprječava stvaranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa što je osnovni dio

translacijskog procesa.

#### Farmakodinamički učinci

Postantibiotski učinak linezolida u *in vitro* uvjetima (engl. *Postantibiotic effect* - PAE) na *Staphylococcus aureus* traje oko 2 sata. Kada se isto mjeri na animalnim modelima *in vivo*, 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

**Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antibiotike (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)), za linezolid (v 11.0 od 01.01.2021.)**

	Osjetljiv	Otporan
<i>Enterococcus</i> spp.	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus</i> skupina A, B,C i G	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 mg/L	>2 mg/L
Granične vrijednosti MIK koje nisu povezane s pojedinom vrstom*	≤2 mg/L	>2 mg/L

\*Granične vrijednosti MIK koje nisu povezane s pojedinom vrstom uglavnom su utvrđene na temelju farmakokinetičkih/ farmakodinamičkih podataka i ne ovise o raspodjeli MIK unutar pojedinih vrsta. Ti podaci se odnose samo za one mikroorganizme kojima nije utvrđena specifična granična vrijednost MIK i nisu primjenjivi na one vrste kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

#### Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine sojeve može varirati s vremenom i obzirom na zemljopisni položaj. Stoga je informacija o lokalnoj rezistenciji poželjna, pogotovo kada se provodi liječenje težih infekcija. Po potrebi se može zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka upitna.

<b>Kategorija</b>
<u>Osjetljivi organizmi</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  <b>Gram-pozitivni anaerobi:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> vrste
<u>Rezistentni mikroorganizmi</u>  <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

*Neisseria* species  
*Enterobacteriaceae*  
*Pseudomonas* vrste

\*Klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive mikroorganizme u odobrenim indikacijama

Linezolid pokazuje i određenu *in vitro* aktivnost prema sljedećim mikroorganizmima: *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, međutim ti su podaci nedostadni da bi se potvrdila i klinička djelotvornost.

### Rezistencija

#### Križna rezistencija

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

Rezistencija na linezolid povezana je s točkastom mutacijom na 23S rRNA.

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

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji:

U otvorenom kliničkom ispitivanju na djeci u dobi od rođenja do 11 godine starosti, ispitivana je djelotvornost linezolida (10 mg/kg q8h) te je uspoređivana s djelotvornošću vankomicina (10-15 mg/kg q6-24h) u liječenju infekcija uzrokovanih suspektno ili dokazano rezistentnim Gram-pozitivnim uzročnicima (uključujući bolničke pneumonije, komplicirane infekcije kože i potkožnog tkiva, bakterijemije uzrokovane prisutnošću katetera, bakterijemije nepoznatog uzroka i ostale infekcije). Stope kliničkog izlječenja u kliničkoj populaciji iznosile su 89,3% (134/150) za linezolid i 84,5% (60/71) za vankomicin (95%CI: -4,9, 14,6).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

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

### Apsorpcija

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

C<sub>max</sub> i C<sub>min</sub> linezolida u plazmi (srednja vrijednost i [standardna devijacija]) u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene doze od 600 mg dva puta na dan iznosile su 15,1 [2,5] mg/L odnosno 3,68 [2,68] mg/L.

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

### Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 40-50 litara u zdravih odraslih osoba i

odgovara ukupnom sadržaju vode u tijelu. Za proteine plazme se veže oko 31% i to ne ovisi o koncentraciji.

Koncentracije linezolida su određivane su različitim tjelesnim tekućinama u određenog broja zdravih dobrovoljaca nakon višekratnog doziranja. Omjer linezolida u slini i znoju u odnosu na plazmu je 1,2:1,0 odnosno 0,55:1,0. Isti odnos za površinsku tekućinu epitela i alveolarne stanice pluća iznosi 4,5:1,0 odnosno 0,15:1,0 kada se mjeri pri maksimalnoj koncentraciji u stanju dinamičke ravnoteže. U malom ispitivanju u bolesnika s ventrikulo-peritonealnim "shunt"-ovima i u osnovi upalno nepromijenjenim moždanim ovojnicama, odnos koncentracije linezolida u cerebrospinalnom likvoru prema maksimalnoj koncentraciji u plazmi iznosio je 0,7:1,0 nakon višekratnog doziranja.

#### Biotransformacija

Linezolid se primarno metabolizira oksidacijom morfolinskog prstena što rezultira uglavnom formiranjem dva inaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena; metabolit aminoetoksiacetatne kiseline (PNU-142300) i metabolit hidroksietil glicina (PNU-142586). Metabolit hidroksietil glicin je pretežni metabolit u ljudi i pretpostavlja se da se stvara neenzimatskim procesima. Metabolit 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 urinu kao PNU-142586 (40%), u nepromijenjenom obliku (30%) i kao PNU-142300 (10%). U stolici se lijek ne nalazi u nepromijenjenom obliku, ali se 6% odnosno 3% svake doze pojavljuje u obliku PNU-142586, odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno 5-7 sati.

Oko 65% ukupnog klirensa linezolida se odvija putem koji nije preko bubrega. Manji stupanj nelinearnosti u izlučivanju linezolida je uočen s povećanjem doze. Razlog tome je, čini se, slabiji renalni i nerenalni klirens kod većih koncentracija linezolida. Međutim, razlika u klirensu je vrlo mala i ne utječe značajno na poluvrijeme eliminacije.

#### Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega: Nakon jedne doze od 600 mg, uočena je 7-8 puta veća izloženost dvama primarnim metabolitima linezolida u plazmi u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min). Međutim, AUC se za osnovni lijek nije promijenila. Iako se hemodijalizom mogu djelomično odstraniti glavni metaboliti linezolida, ipak je koncentracija metabolita u plazmi nakon jednokratnog 600 mg doziranja značajno veća nakon provedene dijalize nego što se može izmjeriti u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjereno teškom insuficijencijom bubrega.

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

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

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

Starije osobe: Farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u bolesnika s 65 godina i starijih.

Žene: Žene imaju nešto manji volumen distribucije nego muškarci, a prosječni klirens im je smanjen za oko 20% kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije linezolida u plazmi su veće u žena

što se može djelomično opravdati razlikama u tjelesnoj težini. Budući da se prosječan poluvijek linezolida značajno ne razlikuje između žena i muškaraca, ne očekuje se da bi koncentracija lijeka u plazmi porasla iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze.

**Pedijatrijska populacija (<18 godina):** Još uvijek nije sa sigurnošću utvrđena sigurnost i djelotvornost linezolida u djece i adolescenata (<18 godina) 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 mase) bio veći u djece u odnosu na odrasle, ali se smanjivao usporedo s povećanjem dobi.

U djece u dobi od 1 tjedan do 12 godina, primjena 10 mg/kg svakih 8 sati na dan dovodi do izloženosti lijeku kao kod primjene 600 mg dva puta na dan u odraslih.

U novorođenčadi do tjedan dana starosti, sistemski klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine), povećava se ubrzano u prvom tjednu života. Stoga će se u novorođenčadi kojoj se primjenjuje linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati na dan postići najveća izloženost lijeku prvi dan nakon poroda. Ipak, opsežna akumulacija se ne očekuje uz navedeni režim doziranja tijekom prvog tjedana života, zbog toga što se tijekom tog razdoblja ubrzano povećava klirens lijeka.

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

Nakon jednokratne ili višekratne primijene linezolida u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati u djece s ventrikuloperitonealnim šantom, opažena je varijabilna koncentracija linezolida u cerebrospinalnom likvoru. Terapijske koncentracije linezolida nisu konzistentno postignute ili održane u likvoru. Stoga se linezolid ne preporučuje u empirijskom liječenju djece s infekcijama središnjeg živčanog sustava.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Linezolid smanjuje plodnost i reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora pri ekspoziciji koja odgovara onoj u ljudi. U spolno zrelih životinja ovi su učinci reverzibilni. Međutim, u mladih životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja, učinci su bili ireverzibilni. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih mužjaka štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Čini se da linezolid utječe na sazrijevanje spermatozoida štakora. Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom uzrokovane promjene fertilitnosti. Hipertrofija epididimisa nije uočena u pasa tretiranih tijekom mjesec dana, iako su promjene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u miševa odnosno štakora nisu pokazala teratogene učinke pri ekspoziciji dozama 4 puta većim odnosno jednakim onima u ljudi. Iste koncentracije linezolida su uzrokovale toksičnost u miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu težinu i egzacerbacije normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u skupini miševa. U ženki štakora, uočena je manje značajna toksičnost pri nižim dozama od onih u kliničkim uvjetima. Zabilježena je i blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, skraćenim preživljavanjem mladunaca i blagim odstupanjima u sazrijevanju. Prilikom parenja, ti mladunci pokazuju znakove reverzibilnog, ovisnog o dozi povećanog gubitka zametaka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertilitnosti. U kunića, smanjenje tjelesne težine fetusa javilo se samo u prisustvu toksičnih učinaka u ženki (klinički znakovi, smanjeni dobitak na težini i smanjeno uzimanje hrane) pri niskom stupnju izloženosti, 0,06 puta u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi, temeljeno na vrijednostima AUC-ova. Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju 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. Načinjena je osjetljiva morfološka evaluacija perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. U 2 od 3 mužjaka štakora utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca nakon 6 mjeseci primjene lijeka, međutim, direktna povezanost s primjenom lijeka je upitna zbog akutne prirode nalaza te njegove asimetrične distribucije. Utvrđena degeneracija očnog živca bila je mikroskopski komparabilna sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom u starijih štakora te bi mogla predstavljati uobičajene promjene za tu dob.

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

glukoza hidrat

natrijev citrat dihidrat

citratna kiselina

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

U otopinu za infuziju ne smiju se dodavati aditivi. Ako se linezolid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, svaki je lijek potrebno primijeniti odvojeno, u skladu s uputama za njegovu primjenu. Slično tome, ako se isti intravenski put koristi za sekvencijsku primjenu nekoliko lijekova, prije i nakon primjene linezolida potrebno je isprati infuzijski sustav nekom kompatibilnom otopinom za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Poznato je da je otopina linezolida za infuziju fizikalno inkompatibilna sa sljedećim spojevima: amfotericin B, klorpromazinklorid, diazepam, pentamidinizationat, eritromicinlaktobionat, fenitoinnatrij i sulfametoksazol/trimetoprim. Pored toga, ona je kemijski inkompatibilna s ceftriaksonnatrijem.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine

**Nakon otvaranja:** Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi u primarnoj vrećici nakon uklanjanja sekundarnog pakiranja (vrećice). S mikrobiološkog stajališta proizvod se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, odgovornost za vrijeme i uvjete čuvanja proizvoda je na onome koji ga primjenjuje.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja vidjeti dio 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Linezolid otopina za infuziju:

Primarno pakiranje:

Višeslojna poliolefinaska plastična vrećica (300 ml) s višeslojnom poliolefinskom plastičnom priključnom cijevi i poliolefinskim dvostrukim priključkom.

Sekundarno pakiranje:

Višeslojna omotna zaštitna vrećica. Slojevi filma vrećice od izvana prema unutra: poliester, aluminij, poliester, propilen, 1 i 10 u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Samo za jednokratnu primjenu. Ukloniti zaštitni omot neposredno prije primjene, a zatim provjerite stiskanjem da li vrećica negdje propušta. Ako vrećica propušta, lijek se ne smije koristiti jer nije sterilan. Otopinu prije uporabe treba vizualno provjeriti i smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Linezolid Krka 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 Ringerovog laktata (Hartmanova otopina za injekcije).

Vrećice se ne smiju serijski spajati. Sva neiskorištena otopina se mora baciti. Ne spajajte djelomično iskorištene vrećice.

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

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

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

HR-H-611386157

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

22. studenoga 2016. / 13. rujna 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. lipnja 2023.