

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Linezolid Krka 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 600 mg linezolida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela do gotovo bijela, ovalna, blago bikonveksna filmom obložena tableta.
Dimenzija tablete: 18 x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bolnička pneumonija

Izvanbolnički stečena pneumonija

Linezolid Krka je indiciran u odraslih za liječenje bolničkih i izvanbolnički stečenih pneumonija koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram pozitivnih bakterija. Pri utvrđivanju prikladnosti lijeka Linezolid Krka, potrebno 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 mikroorganizme).

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram negativnim uzročnicima. Neophodna je istodobna primjena specifične terapije protiv Gram negativnih uzročnika ako se sumnja na istodobnu infekciju Gram negativnim bakterijama ili je ona dokumentirana.

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

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

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

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

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Linezolid Krka filmom obložene tablete se mogu primijeniti kao početna terapija. Bolesnici koji započinju liječenje parenteralnom formulacijom mogu prijeći na peroralni oblik kada to bude klinički indicirano. U tom slučaju nije potrebna prilagodba doze jer je bioraspoloživost linezolida nakon peroralne primjene približno 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje liječenja za odrasle osobe:

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

Prkazane preporuke o trajanju terapije zasnivaju se na rezultatima kliničkih ispitivanja. Kraće liječenje može biti dovoljno za neke infekcije, ali to nije evaluirano u kliničkim ispitivanjima.

Maksimalno trajanje liječenja je 28 dana. Sigurnost i učinkovitost primjene linezolida u trajanju duljem od 28 dana nisu utvrđene (vidjeti dio 4.4).

Za infekcije koje su popraćene bakterijemijom nije potrebno povećavati preporučeno doziranje niti trajanje liječenja.

Preporučena doza za filmom obložene tablete je kako slijedi:

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost linezolida u djece i adolescenata (<18 godina) nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuke o doziranju.

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s teškom insuficijencijom 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 poseban oprez u ovih bolesnika, odnosno primjena linezolida samo u slučaju kad je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

Kako se oko 30% primijenjene doze izlučuje tijekom 3-satne hemodijalize, linezolid je potrebno primjenjivati nakon dijalize u bolesnika koji primaju takvu terapiju. Primarni metaboliti linezolida se u određenoj mjeri uklanjaju hemodijalizom, no koncentracije tih metabolita su nakon dijalize još uvijek značajno veće nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili u onih s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

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

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

Bolesnici s insuficijencijom jetre:

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

Način primjene

Preporučenu dozu linezolida treba uzeti peroralno, dva puta dnevno.

Put primjene: Peroralna primjena.

Filmom obložene tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju bilo koji lijek koji inhibira monoamino oksidazu A ili B (primjerice fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid), kao ni tijekom dva tjedna po prestanku njihova uzimanja.

Osim u slučaju mogućnosti stalnog nadzora i praćenja krvnog tlaka, linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sljedećim osnovnim bolestima ili sa sljedećom istodobnom terapijom:

- u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, feokromocitomom, karcinoidom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, stanjima akutne konfuzije.
- u bolesnika koji uzimaju neki od sljedećih lijekova: inhibitore ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4), tricikličke antidepresive, agoniste serotoninskih 5-HT₁ receptora (triptani), direktne ili indirektne simpatomimetike (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazoaktivne lijekove (primjerice, adrenalin, noradrenalin), dopaminergičke lijekove (primjerice, dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci prikupljeni u ispitivanjima provedenim u životinja ukazuju na mogućnost prolaska linezolida i njegovih metabolita u majčino mlijeko pa se stoga dojenje treba prekinuti prije i tijekom primjene linezolida (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika koji su primali linezolid zabilježena je mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju). U slučajevima s poznatim ishodom, po prestanku terapije linezolidom, vrijednosti hematoloških parametara povisile su se prema razinama prije početka terapije. Čini se da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici liječeni linezolidom mogu biti pod većim rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika. Trombocitopenija se 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; s teškom insuficijencijom bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se u tih bolesnika smije primijeniti samo ako je moguć pažljivi nadzor razine hemoglobina, krvne slike i broja trombocita.

Ako dođe do ozbiljne mijelosupresije tijekom liječenja linezolidom, liječenje treba prekinuti, osim ako se ne smatra da je apsolutno neophodno nastaviti liječenje, pri čemu treba intenzivno nadzirati krvnu sliku te primijeniti odgovarajući pristup vođenju liječenja.

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

U kliničkim ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka, zabilježena je veća incidencija ozbiljnih anemija u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. U tih je bolesnika češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju zabilježeni su i nakon stavljanja lijeka u promet, češće u bolesnika koji su primali linezolid dulje od 28 dana.

Zabilježeni su slučajevi sideroblastične anemije nakon stavljanja lijeka u promet. U slučajevima za koje se znao početak liječenja, većina je bolesnika primala linezolid dulje od 28 dana. Većina se bolesnika potpuno ili djelomično oporavila nakon prekida primjene linezolida, uz liječenje anemije ili bez njega.

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

Opažena je povećana smrtnost u bolesnika liječenih linezolidom, u odnosu na bolesnike liječene vankomicinom/dikloksacilinom/oksacilinom, u otvorenom ispitivanju u teških bolesnika s infekcijama povezanim s intravaskularnom primjenom katetera [78/363 (21,5%) u usporedbi s 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 bakterijama (omjer vjerojatnosti 0,96; 95% interval pouzdanosti: 0,58-1,59), ali su bile značajno više ($p=0,0162$) u skupini liječenoj linezolidom u bolesnika s bilo kojim drugim patogenom ili bez patogena na početku (omjer vjerojatnosti 2,48; 95% 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 liječenoj linezolidom inficirano Gram negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja i umrlo od infekcija uzrokovanih Gram negativnim patogenima i polimikrobnim infekcijama. Stoga se, u slučaju kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid smije primijeniti u bolesnika s poznatom ili mogućom istodobnom infekcijom Gram negativnim bakterijama samo ako ne postoji druga mogućnost 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

Dijareja i kolitis, povezani s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridium difficile*, zabilježeni su pri primjeni gotovo svih antibiotika, uključujući linezolid i mogu varirati od blage dijareje do kolitisa sa smrtnim ishodom. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju ozbiljnu dijareju za vrijeme ili nakon primjene linezolida. U slučaju sumnje ili potvrde dijagnoze dijareje ili kolitisa povezanih s primjenom antibiotika, potrebno je prekinuti antibakterijsko liječenje, uključujući linezolid, i odmah započeti s odgovarajućim terapijskim mjerama. 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 rekurentnu mučninu ili povraćanje, bol u abdomenu, niske vrijednosti bikarbonata ili hiperventilaciju za vrijeme primjene linezolida, zahtijevaju hitno medicinsko zbrinjavanje. U slučaju pojave laktacidoze, potrebno je razmotriti korist nastavka primjene linezolida u odnosu na moguće rizike.

Disfunkcija mitohondrija

Linezolid inhibira sintezu proteina u mitohondrijima. 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 dulje 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 opioidi (vidjeti dio 4.5). Stoga je istodobna primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako je to prijeko potrebno. U tim slučajevima bolesnike treba pažljivo nadzirati s obzirom na znakove i simptome serotoninskog sindroma, kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. U slučaju pojave znakova ili simptoma, liječnici bi trebali razmotriti prekid terapije jednim ili oba lijeka; ako se prekine istodobna primjena serotoninergičkog 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 koji ponekad napreduju do gubitka vida, zabilježeni su u bolesnika koji su primali Linezolid Krka; te se prijave odnose primarno na bolesnike liječene dulje od maksimalno preporučenog trajanja od 28 dana.

Sve bolesnike treba savjetovati da prijave simptome pogoršanja vida, kao što su promjena oštine 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 Krka 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 Krka u odnosu na potencijalne rizike.

Rizik pojave neuropatija može biti povećan u bolesnika koji uz linezolid istodobno uzimaju ili su nedavno uzimali antimikobakterijske lijekove u liječenju tuberkuloze.

Konvulzije

Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih lijekom Linezolid Krka. U većini slučajeva su u tih bolesnika u anamnezi zabilježeni napadaji ili faktori rizika. Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnika ako imaju napadaje u anamnezi.

Inhibitori monoaminoooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAO). Međutim, u dozama u kojima se primjenjuje kao antibakterijska terapija ne uzrokuje antidepresivni učinak. Podaci iz ispitivanja interakcije lijekova su vrlo ograničeni, kao i podaci o sigurnosti primjene linezolida u bolesnika koji zbog druge bolesti i/ili istodobne terapije mogu biti pod povećanim rizikom inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima osim u slučaju kada je moguće stalno pratiti i nadzirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Primjena uz hranu bogatu tiraminom

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

Superinfekcija

U kliničkim istraživanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.

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

Posebne populacije

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

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

Utjecaj na plodnost

Linezolid je reverzibilno smanjio plodnost i uzrokovao promjene u morfologiji spermija u odraslih mušjaka štakora pri razinama izloženosti približno sličnim onim očekivanim u ljudi; mogući učinci linezolida na reproduktivni sustav muškaraca nisu poznati (vidjeti dio 5.3).

Klinička ispitivanja

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

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu uključivala bolesnike s dijabetičkim stopalom, dekubitom ili ishemičkim lezijama, teškim opeklinama ili gangrenom. Stoga je iskustvo s primjenom linezolida u liječenju navedenih stanja ograničeno.

Linezolid Krka sadrži natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminoooksidaze

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

Potencijalne interakcije koje uzrokuju povećanje krvnog tlaka

U normotenzivnih zdravih dobrovoljaca linezolid je potencirao porast krvnog tlaka uzrokovan primjenom pseudoefedrina i fenilpropanolaminoklorida. Istodobna primjena linezolida s pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom rezultirala je prosječnim porastom sistoličkog krvnog tlaka od 30-40 mmHg, dok je primjena samog linezolida rezultirala porastom od 11-15 mmHg, samog pseudoefedrina ili fenilpropanolamina porastom od 14-18 mmHg, a samog placeba porastom od 8-11 mmHg. Slična ispitivanja u hipertenzivnih ispitanika nisu do sada provedena. Preporučuje se pažljivo titriranje doza lijekova s vazoaktivnim učinkom, uključujući dopaminergičke lijekove, kako bi se postigao željeni odgovor pri istodobnoj primjeni s linezolidom.

Potencijalne serotoninergičke interakcije

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet: prijavljen je slučaj pojave učinaka nalik na serotoninski sindrom u jednog bolesnika koji je istodobno uzimao linezolid i deksmetorfan, 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 opioide, prijavljeni su slučajevi serotoniniskog sindroma. Stoga, iako je njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), liječenje bolesnika u kojih je istodobna primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova neophodna prikazano je u dijelu 4.4.

Primjena uz hranu bogatu tiraminom

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

Razina metaboliziranja linezolida putem citokrom P450 (CYP) enzimskog sustava je ispod razine detekcije te ne inhibira niti jednu od klinički značajnih humanih CYP izoformi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Slično tome linezolid ne inducira P450 izoenzime u štakora. Stoga se ne očekuju CYP450 inducirane interakcije tijekom primjene linezolida.

Rifampicin

Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida ispitivan je u 16 zdravih odraslih muških dobrovoljaca kojima je linezolid primjenjivan u dozi od 600 mg dva puta na dan tijekom 2,5 dana sa ili bez primjene rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je snizio C_{max} i AUC linezolida prosječno za 21% [90% CI, 15, 27], odnosno 32% [90% CI, 27, 37]. Mehanizam ove interakcije i njen klinički značaj nisu poznati.

Varfarin

Kada je varfarin primijenjen tijekom liječenja linezolidom i to u stanju dinamičke ravnoteže, uočeno je smanjenje prosječnog maksimalnog INR-a (International Normalized Ratio) za 10% te smanjenje površine ispod krivulje (AUC) INR-a za 5%. Nema dovoljno podataka o bolesnicima koji su istodobno liječeni varfarinom i linezolidom na temelju kojih bi se mogao odrediti klinički značaj ovih rezultata, ako uopće postoji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni linezolida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude također postoji. Linezolid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim kada je to neophodno, tj. samo ako očekivana korist nadvladava mogući rizik.

Dojenje

Rezultati ispitivanja provedenih u životinja upućuju na to da linezolid i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko te se zbog toga dojenje treba prekinuti prije i tijekom primjene linezolida.

Plodnost

Ispitivanja u životinja pokazala su da je linezolid smanjio plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

U tablici u nastavku su navedene nuspojave i pripadajuće učestalosti dobivene na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala više od 6000 odraslih bolesnika koji su primali preporučene doze linezolidu tijekom najviše 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 prekinuto liječenje bile su: glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje. Oko 3% bolesnika je prekinulo daljnje liječenje zbog nuspojave povezane s primjenom lijeka.

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

Za vrijeme liječenja linezolidom opažene su i prijavljene nuspojave sa sljedećim učestalostima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis*, vaginitis			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija*, anemija* [†]	pancitopenija*, leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	sideroblastična anemija*		mijelosupresija*
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatrijemija	laktacidoza*		
Psihijatrijski poremećaji	insomnija				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus),	konvulzije*, periferna neuropatija*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**

Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	omaglica				
Poremećaji oka		optička neuropatija*, замуćen vid*	poremećaji vidnog polja*		optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštine vida*, promjene u zapažanju boja*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			
Srčani poremećaji		aritmija (tahikardija)			
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	tranzitorne ishemijske atake, flebitis, tromboflebitis			
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, povraćanje, lokalizirana ili generalizirana bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pankreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, meka stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika	površinska diskoloracija zubi		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalni nalazi testova jetrene funkcije: povećane vrijednosti AST, ALT ili alkalne fosfataze	povećane vrijednosti ukupnog bilirubina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip	angioedem, urtikarija, dermatitis, bulozni dermatitis, dermatitis, dijaforeza	toksična epidermalna nekroliza [#] , Stevens-Johnsonov sindrom [#] , hipersenzitivni vaskulitis		alopecija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povećane vrijednosti ureje u krvi	zatajenje bubrega, povećane vrijednosti kreatinina, poliurija			
Poremećaji		vulvovaginalni			

Organski sustav	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
reproduktivnog sustava i dojki		poremećaj			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu primjene injekcije, pojačana žeđ			
Pretrage	<p><u>Biokemijski parametri:</u> povišene vrijednosti LDH, kreatin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze (koja nije na tašte). Smanjenje vrijednosti ukupnih proteina, albumina, natrija ili kalcija, povišene ili snižene vrijednosti kalija ili bikarbonata.</p> <p><u>Hematologija:</u> povećan broj neutrofila ili eozinofila, smanjeni hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita, povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita</p>	<p><u>Biokemijski parametri:</u> povišene vrijednosti natrija ili kalcija, smanjenje vrijednosti glukoze (koja nije na tašte), povišene ili snižene vrijednosti klorida</p> <p><u>Hematologija:</u> povećan broj retikulocita, smanjen broj neutrofila</p>			

* Vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5

Učestalost nuspojava procijenjena primjenom „pravila 3 nuspojava“

† Vidjeti u nastavku

Sljedeće nuspojave linezolida smatrale su se ozbiljnima u rijetkim slučajevima: lokalizirana bol u abdomenu, tranzitorne ishemijske atake i hipertenzija.

†U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima je linezolid primjenjivan u trajanju do 28 dana, zabilježena je anemija u manje od 2% bolesnika. U programima milosrdne primjene lijeka u bolesnika s po život opasnim infekcijama i drugim bolestima u podlozi, postotak bolesnika koji su razvili anemiju tijekom liječenja linezolidom u trajanju \leq 28 dana bio je 2,5% (33/1326), u usporedbi s 12,3% (53/430) kada je liječenje trajalo $>$ 28 dana. Udio bolesnika u kojih je zabilježena teška anemija povezana s primjenom lijeka i koja je zahtijevala transfuziju bio je 9% (3/33) u bolesnika liječenih \leq 28 dana nasuprot 15% (8/53) u onih liječenih $>$ 28 dana.

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nije poznat specifični antidot.

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

Preporučuje se suportivna njega uz istodobno održavanje glomerularne filtracije. Približno 30% primijenjene doze linezolida uklanja se tijekom 3-satne hemodijalize, ali nema podataka o uklanjanju linezolida peritonejskom dijalizom ili hemoperfuzijom. Dva primarna metabolita linezolida se također u određenoj mjeri uklanjaju hemodijalizom.

Znakovi toksičnosti u štakora nakon primjene linezolida u dozi od 3000 mg/kg/dan su smanjena aktivnost i ataksija. U pasa koji su primali 2000 mg/kg/dan zabilježeno je povraćanje i tremor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antibakterijski lijekovi; ATK oznaka: J01XX08.

Mehanizam djelovanja

Linezolid je sintetički, antibakterijski lijek koji pripada novoj skupini antimikrobika, oksazolidinonima. Posjeduje *in vitro* aktivnost spram aerobnih Gram pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma djelovanja. Veže se na određeno mjesto na bakterijskom ribosomu (23S na 50S podjedinici) i sprječava stvaranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa što je osnovni dio translacijskog procesa.

In vitro postantibiotski učinak (*postantibiotic effect*, PAE) linezolida na *Staphylococcus aureus* trajao je približno 2 sata. Mjeren u ispitivanju na animalnim modelima, PAE *in vivo* iznosio je 3,6 sati za *Staphylococcus aureus* i 3,9 sati za *Streptococcus pneumoniae*. Ključni farmakodinamički parametar djelotvornosti u ispitivanjima provedenim u životinja bilo je vrijeme tijekom kojeg je razina linezolida u plazmi bila veća od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) 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 stafilokoke i enterokoke su: Osjetljivo ≤ 4 mg/l i Rezistentno > 4 mg/l. Za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) granične vrijednosti su: Osjetljivo ≤ 2 mg/l i Rezistentno > 4 mg/l.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje nisu povezane s pojedinom vrstom su: Osjetljivo ≤ 2 mg/l i Rezistentno > 4 mg/l. Granične vrijednosti koje nisu povezane s vrstom su određene uglavnom na osnovi PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji MIK-a za specifične vrste. Te vrijednosti se odnose samo na organizme 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, osobito pri liječenju teških infekcija. Po potrebi se može zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist primjene lijeka barem u liječenju nekih vrsta infekcija upitna.

Kategorija

Osjetljivi organizmi

Gram pozitivni aerobi:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Koagulaza negativni stafilokoki

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

streptokoki skupine C

streptokoki skupine G

Gram pozitivni anaerobi:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus vrste

Rezistentni organizmi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria vrste

Enterobacteriaceae

Pseudomonas vrste

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

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

Rezistencija

Križna rezistencija

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

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

Kao što je potvrđeno i kod drugih antibiotika kad se koriste u liječenju bolesnika s teškim infekcijama i/ili tijekom duljeg vremena, opaženo je i naglo smanjenje osjetljivosti na linezolid. Rezistencija na linezolid je prijavljena kod enterokoka, bakterije *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativnih

stafilokoka. Rezistencija je općenito povezana s produljenim liječenjem i prisustvom prostetskih materijala ili nedreniranim apscesima. Kad se u bolnici izoliraju mikroorganizmi rezistentni na antibiotik važno je provoditi mjere za kontrolu infekcije.

Informacije iz kliničkih ispitivanja

Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji:

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Linezolid primarno sadrži (s)-linezolid koji je biološki aktivan te se metabolizira u inaktivne derivate.

Apsorpcija

Linezolid se brzo i opsežno apsorbira nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže unutar 2 sata nakon primjene. Apsolutna peroralna bioraspodivnost linezolida (peroralno i intravensko doziranje praćeno u ukriženom ispitivanju) je potpuna (približno 100%). Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka te je apsorpcija linezolida iz oralne suspenzije slična apsorpciji iz filmom obloženih tableta.

C_{max} i C_{min} linezolida u plazmi (srednja vrijednost i standardna devijacija [SD]) u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene u dozi 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 peroralne primjene linezolida u dozi od 600 mg dva puta na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, C_{max} i C_{min} su iznosile 21,2 [5,8] mg/l, odnosno 6,15 [2,94] mg/l. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do drugog dana primjene.

Distribucija

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

Koncentracije linezolida su određivane u različitim tekućinama nakon višekratnog doziranja u ispitivanju provedenom na ograničenom broju dobrovoljaca. Omjer koncentracije linezolida u slini i znoju u odnosu na plazmu bio je 1,2:1,0 odnosno 0,55:1,0. Omjer za sluz koja prekriva epitel i alveolarne stanice pluća iznosio je 4,5:1,0 odnosno 0,15:1,0 kada se mjerio pri C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. U malom ispitivanju provedenom u ispitanika s ventrikularno-peritonealnim šantovima i u osnovi neupaljenim moždanim ovojnicama, omjer koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi pri C_{max} iznosio je 0,7:1,0 nakon višekratnog doziranja linezolida.

Biotransformacija

Linezolid se primarno metabolizira oksidacijom morfolinskog prstena što uglavnom rezultira nastajanjem dvaju inaktivnih derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena; aminoetoksiacetatne kiseline (PNU-142300) i hidroksietilglicina (PNU-142586). Metabolit hidroksietilglicin (PNU-142586) je dominantni metabolit u ljudi i pretpostavlja se da nastaje neenzimskim procesom. Metabolit aminoetoksiacetatna kiselina (PNU-142300) je prisutan u manjoj mjeri. Drugi, rjeđi, inaktivni metaboliti su također određeni.

Eliminacija

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom, linezolid se u stanju dinamičke ravnoteže primarno izlučuje urinom kao PNU-142586 (40%), u nepromijenjenom obliku (30%) i kao PNU-142300 (10%). U stolici se lijek ne nalazi u

nepromijenjenom obliku, ali se približno 6% odnosno 3% svake doze pojavljuje u obliku PNU-142586, odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno 5-7 sati. Približno 65% ukupnog klirensa linezolida otpada na nerenalni klirens. Manji stupanj nelinearnosti u klirensu linezolida je uočen s povećanjem doze. Razlog tome je, čini se, manji renalni i nerenalni klirens pri većim koncentracijama linezolida. Međutim, razlika u klirensu je mala i ne odražava se na prividno poluvrijeme eliminacije.

Posebne populacije

Bolesnici s insuficijencijom bubrega: nakon primjene jedne doze od 600 mg uočena je 7-8 puta veća izloženost dvama primarnim metabolitima linezolida u plazmi bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (tj. klirens kreatinina < 30 ml/min).

Međutim, površina ispod krivulje (AUC) se za nepromijenjen lijek nije povećala. Iako se hemodijalizom mogu djelomično ukloniti glavni metaboliti linezolida, razine metabolita u plazmi nakon primjene jedne doze od 600 mg i provedene dijalize bile su značajno veće od razina izmjerenih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega.

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

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

Bolesnici s insuficijencijom jetre: Ograničeni podaci pokazuju da farmakokinetika linezolida, PNU-142300 i PNU-142586 nije promijenjena u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh stupanj A ili B). Farmakokinetika linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh stupanj C) nije ocjenjivana. No, budući da se linezolid metabolizira neenzimskim procesom, oštećenje funkcije jetre ne bi trebalo značajnije mijenjati njegov metabolizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija (< 18 godina): Podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene linezolida u djece i adolescenata (<18 godina) su nedovoljni te se zbog toga njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2). Potrebna su dodatna ispitivanja kako bi se odredile preporuke za sigurno i učinkovito doziranje. Farmakokinetička ispitivanja ukazuju da je, nakon primjene jedne i više doza u djece (1 tjedan do 12 godina), klirens linezolida (temeljen na tjelesnoj težini) bio veći u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih, ali se smanjivao s povećanjem dobi.

U djece u dobi od jednog tjedna do 12 godina, primjena 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno rezultirala je izloženosti lijeku približno jednakoj izloženosti u odraslih pri primjeni 600 mg dva puta dnevno.

U novorođenčadi do tjedan dana starosti se sistemski klirens linezolida (temeljen na tjelesnoj težini), povećava ubrzano u prvom tjednu života. Stoga će u novorođenčadi pri primjeni linezolida u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno sistemski izloženost lijeku biti najveća prvog dana nakon poroda. Ipak se prekomjerno nakupljanje ne očekuje uz navedeni režim doziranja tijekom prvog tjedna života, jer se tijekom tog razdoblja klirens lijeka brzo povećava.

U adolescenata (12 do 17 godina) je farmakokinetika linezolida bila slična onoj u odraslih nakon primjene doze od 600 mg. Stoga će se u adolescenata koji primaju linezolid u dozi od 600 mg svakih 12 sati dnevno postići slična izloženost lijeku kao u odraslih pri istom režimu doziranja.

U pedijatrijskih bolesnika s ventrikuloperitonealnim shunt -om kojima je davan linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati ili svakih 8 sati, opažene su varijabilne koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) nakon jednokratne ili nakon višekratne primjene linezolida. Terapijske koncentracije linezolida nisu konzistentno postignute niti održane u CSF-u. Stoga se linezolid ne preporučuje u empirijskom liječenju pedijatrijskih bolesnika s infekcijama središnjeg živčanog sustava.

Stariji bolesnici: Farmakokinetika linezolida nije značajno promijenjena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Žene: Žene imaju nešto manji volumen distribucije nego muškarci, a prosječni klirens im je smanjen za približno 20% kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije linezolida u plazmi su veće u žena što se može djelomično pripisati razlikama u tjelesnoj težini. No, s obzirom da se prosječni poluvijek linezolida značajno ne razlikuje između muškaraca i žena, ne očekuje se da bi koncentracija lijeka u plazmi u žena porasla iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost te zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid je smanjio plodnost i reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora pri izloženosti lijeku koja je približno jednaka onoj u ljudi. Ovi učinci su bili reverzibilni u spolno zrelih životinja. Međutim, ti učinci nisu bili reverzibilni u mladih životinja izloženih linezolidu tijekom gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih mužjaka štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Čini se da je linezolid utjecao na sazrijevanje spermatozoida u štakora. Dodatak testosterona nije imao utjecaj na linezolidom posredovane 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 i štakora nisu pokazala teratogene učinke pri razinama ekspozicije 4 puta većim, odnosno jednakim onima u ljudi. Iste koncentracije linezolida su uzrokovale maternalnu toksičnost u miševa i bile su povezane s povećanom smrtnošću embrija, uključujući gubitak cijelog legla, smanjenu fetalnu tjelesnu težinu i egzacerbaciju normalne genetske predispozicije sternalnim varijacijama u soju miševa. U štakora je uočena blaga maternalna toksičnost pri izloženostima koje su niže od onih u kliničkim uvjetima. Zabilježena je blaga fetalna toksičnost, koja se manifestirala smanjenom fetalnom tjelesnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, smanjenim preživljavanjem mladunaca i blagim zaostajanjem u sazrijevanju. Prilikom parenja, ti su mladunci pokazali znakove reverzibilnog, o dozi ovisnog povećanja gubitka zametka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertilitnosti. U kunića, smanjenje tjelesne težine fetusa javilo se samo u prisustvu toksičnih učinaka u majki (klinički znakovi, smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini i smanjeno uzimanje hrane) pri niskoj izloženosti, 0,06 puta u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi, temeljeno na površinama ispod krivulje (AUC). Za tu je vrstu poznato da je osjetljiva na učinke antibiotika.

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

Linezolid je uzrokovao reverzibilnu mijelosupresiju u štakora i pasa.

U štakora kojima je linezolid primjenjivan peroralno tijekom 6 mjeseci, uočena je ireverzibilna minimalna do blaga degeneracija aksiona ishijadičnog živca pri režimu doziranja od 80 mg/kg/dan; opažena je i minimalna degeneracija ishijadičnog živca u jednog mužjaka pri istoj dozi nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno nekropsijom. Provedena je osjetljiva morfološka evaluacija perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. Utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca u 2 od 3 mužjaka štakora nakon 6 mjeseci doziranja, međutim, direktna povezanost s lijekom je upitna zbog akutne prirode nalaza i njegove asimetrične distribucije. Opažena degeneracija očnog živca bila je mikroskopski usporediva spontanoj unilateralnoj degeneraciji očnog živca zabilježenoj u starijih štakora te bi mogla predstavljati egzacerbaciju uobičajene promjene za tu dob.

Neklinički podaci, bazirani na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, nisu ukazali 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 liječenja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (vrsta EF)
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete:

hipromeloza 3 mPas
titanijev dioksid (E171)
makrogol 6000
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek na zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Aluminij): 10, 20, 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja 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-094120244

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. studenog 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. lipnja 2023.