

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Linezolid Sandoz 2 mg/ml otopina za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine za infuziju sadrži 2 mg linezolida. Jedna infuzijska vrećica od 300 ml sadrži 600 mg linezolida.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaki ml otopine za infuziju sadrži 0,38 mg natrija.  
Svaka vrećica za infuziju od 300 ml sadrži 114 mg natrija.

Svaki ml otopine za infuziju sadrži 48 mg glukoze hidrata.  
Svaka vrećica za infuziju od 300 ml sadrži 14,4 g glukoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.  
Izotonična, bistra, bezbojna do žućkasta otopina.  
pH otopine iznosi 4,5 – 5,0.  
Osmolalnost je 270 – 330 mosmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Bolničke pneumonije
- Izvanbolnički stečene pneumonije

Linezolid Sandoz je indiciran u liječenju izvanbolničke stečene i bolničke pneumonije odraslih bolesnika, koje su uzrokovane ili se sumnja da su uzrokovane osjetljivim sojevima Gram pozitivnih bakterija. Prilikom utvrđivanja je li Linezolid Sandoz 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 mikroorganizme).

Linezolid nije učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih Gram negativnim patogenima. Mora se istodobno uvesti specifična terapija protiv Gram negativnih mikroorganizama ako je dokumentirana istodobna infekcija Gram negativnim patogenom ili se na nju sumnja.

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

Linezolid Sandoz je indiciran u liječenju komplikirane infekcije kože i mekog 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 patogenima. U slučaju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva, kada postoji ili se sumnja na istodobnu infekciju Gram negativnim mikroorganizmima, linezolid bi se trebao primjenjivati samo ako ne postoji druga terapijska mogućnost (vidjeti dio 4.4). U tom slučaju mora se istodobno započeti i terapija protiv Gram negativnih mikroorganizama .

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

**U obzir treba uzeti 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.

Bolesnici koji započnu liječenje parenteralnom formulacijom mogu prijeći na neki oralni oblik kada to bude klinički indicirano. U tom slučaju prilagodba doze nije potrebna jer je bioraspoloživost linezolida nakon peroralne primjene približno 100 %.

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

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

Prikazane preporuke o dužini liječenja osnivaju se na rezultatima primjene u kliničkim ispitivanjima. Kraći režim liječenja može biti dovoljan za neke vrste infekcija, ali to nije evaluirano u kliničkim ispitivanjima.

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

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

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

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

### Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost linezolida u djece (<18 godina) nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2, ali nema preporuke za doziranje.

### Stariji:

Nije potrebno prilagođavanje doze.

### Oštećenje bubrega:

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

### Teško oštećenje bubrega (tj. CLCR < 30 ml/min):

Nije potrebno prilagođavanje doze. Budući da nije poznat klinički značaj veće izloženosti (do 10 puta) dvama primarnim metabolitima linezolida kod bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, preporučuje se

poseban oprez kod ovih bolesnika, odnosno primjena linezolida samo u slučaju kada se očekivana korist smatra većom od mogućeg rizika.

Kako se približno 30 % primijenjene doze linezolida uklanja tijekom 3-satne hemodijalize, linezolid je potrebno primjenjivati nakon dijalize kod bolesnika koji su na tom liječenju. Primarni metaboliti linezolida se također, u određenoj mjeri, mogu ukloniti 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 linezolid treba primjenjivati s posebnim oprezom kod bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti hemodijalizi, odnosno samo onda kad se očekivana korist smatra većom od mogućeg rizika.

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

#### Oštećenje jetre:

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

#### Način primjene:

Preporučenu dozu linezolida treba primijeniti intravenski dva puta na dan.

Put primjene: intravenska primjena.

Otopina za infuziju se primjenjuje tijekom 30 do 120 minuta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na linezolid ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Linezolid se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji inhibiraju monoamino oksidazu A ili B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid), odnosno tijekom najmanje dva tjedna po prestanku uzimanja takvih lijekova.

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

- bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, feokromocitomom, karcinoidom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije.
- bolesnici koji uzimaju sljedeće lijekove: inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.4), triciklički antidepresivi, agonisti serotoninskih 5-HT<sub>1</sub> receptora (triptani), direktni i indirektni simpatomimetici (uključujući i adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazoaktivni lijekovi (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergički lijekovi (npr. dopamin, dobutamin), petidin, buprenorfin ili buspiron.

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

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

#### Mijelosupresija

U bolesnika koji su primali linezolid zabilježena je mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju). U slučajevima s poznatim ishodom, po prestanku terapije linezolidom, vrijednosti hematoloških parametara povisile su se prema razinama prije početka terapije. Čini se da je rizik od ovih učinaka povezan s trajanjem liječenja. Stariji bolesnici liječeni linezolidom mogu biti pod većim rizikom od nastanka krvnih diskrazija od mlađih bolesnika.

Trombocitopenija se može javiti češće u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, neovisno o tome jesu li na dijalizi. Stoga se preporučuje pomno praćenje krvne slike kod bolesnika koji: imaju već postojeću anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju u anamnezi; istovremeno primaju lijekove koji mogu sniziti vrijednosti hemoglobina, smanjiti broj krvnih stanica ili nepovoljno djelovati na broj ili funkciju trombocita; imaju tešku insuficijenciju bubrega te u bolesnika koji primaju linezolid dulje od 10-14 dana. Linezolid se takvim bolesnicima može primijeniti samo ako je moguć poman nadzor razine hemoglobina, broja krvnih stanica i broja trombocita.

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

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

U ispitivanjima milosrdnog davanja lijeka, zabilježena je viša incidencija ozbiljne anemije u bolesnika koji su primali linezolid dulje od maksimalno preporučenih 28 dana. Kod ovih bolesnika je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvi zabilježeni su i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, češće u bolesnika koji su primali linezolid dulje od 28 dana.

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

#### Nejednaka smrtnost u kliničkom ispitivanju u bolesnika s Gram-pozitivnim infekcijama krvotoka povezanim s primjenom katetera

Opažena je povećana smrtnost u bolesnika liječenih linezolidom, u odnosu na vankomicin/dikloksacilin/oksacilin, u otvorenom ispitivanju kod bolesnika u ozbiljnom stanju s intravaskularnim infekcijama povezanim s primjenom katetera [78/363 (21,5 %) naspram 58/363 (16,0 %)]. Glavni faktor koji je utjecao na stopu smrtnosti bio je početni status infekcije Gram-pozitivnim bakterijama. Stopa smrtnosti bila je slična u bolesnika s infekcijama uzrokovanim isključivo Gram-pozitivnim mikroorganizmima (omjer izgleda 0,96; 95 % interval pouzdanosti: 0,58-1,59), ali je bila značajno viša ( $p=0,0162$ ) u skupini s linezolidom u bolesnika s bilo kojim drugim patogenom ili bez patogena na početku (omjer izgleda 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 s linezolidom inficirano Gram negativnim patogenima za vrijeme trajanja ispitivanja i umrlo od infekcija uzrokovanih Gram negativnim patogenima i polimikrobnim infekcijama. Stoga, u kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid treba primijeniti samo u bolesnika s poznatom ili mogućom infekcijom Gram negativnim mikroorganizmima samo u slučaju kada nisu moguće druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.1). U tim slučajevima mora se istovremeno započeti i s primjenom antibiotika koji djeluju na Gram negativne mikroorganizme.

#### 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 kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući linezolid, a raspon težine bolesti može biti od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji razviju ozbiljnu dijareju za vrijeme ili nakon primjene linezolida. Ako se sumnja ili potvrdi dijareja ili kolitis povezan 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 moguću 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; oni su češći kada se lijek koristi dulje od 28 dana.

#### Serotoninski sindrom

Zabilježene su spontane prijave serotoninskog sindroma povezanog s istovremenom primjenom linezolida i serotoninergičkih lijekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opiodi (npr. buprenorfin) (vidjeti dio 5.5). Stoga je istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim ako je istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova prijeko potrebna. U tim slučajevima, bolesnike treba pažljivo nadzirati obzirom na znakove i simptome serotoninskog sindroma, kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i smetnje koordinacije. U slučaju pojave znakova ili simptoma, liječnici trebaju razmotriti prekid jednog ili oba lijeka; ako se prekine primjena serotoninergičkog lijeka, mogu se javiti simptomi ustezanja.

#### Periferna i optička neuropatija

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

Sve bolesnike treba uputiti na prijavu simptoma pogoršanja vida, kao što su promjena oštine vida, promjene u opažanju boja, zamućenje vida ili ispad vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje hitna procjena, uz upućivanje oftalmologu, ako je neophodno. Ako neki od bolesnika uzima linezolid dulje od preporučenih 28 dana, potrebno je redovito nadzirati funkciju vida.

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

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

#### Konvulzije

Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih linezolidom. U većini slučajeva, u tih su bolesnika u anamnezi zabilježeni napadaji ili faktori rizika za njih. 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. Postoje vrlo ograničeni podaci dobiveni iz studija o interakcijama linezolida, kao i o sigurnosti primjene linezolida u bolesnika koji zbog druge bolesti i/ili istodobnih lijekova mogu biti pod povećanim rizikom inhibicije MAO. Stoga se ne preporučuje primjena linezolida u navedenim okolnostima osim u slučaju kada je moguće kontinuirano pomno pratiti i monitorirati bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Primjena uz hranu bogatu tiraminom

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

#### Superinfekcija

U kliničkim istraživanjima nije ispitivan učinak linezolida na normalnu floru.

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

#### Posebne populacije

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

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

#### Poremećaj plodnosti

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

#### Klinička ispitivanja

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

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

#### Linezolid Sandoz sadrži glukozu hidrat i natrij

Ovaj lijek sadrži 14,4 g glukoze hidrata po dozi. To treba uzeti u obzir u bolesnika s dijabetes melitusom. Ovaj lijek sadrži 114 mg natrija po dozi, što odgovara 6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. To treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Otopina lijeka za infuziju Linezolid Sandoz može se dodatno pripremiti za primjenu s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dijelove 4.2, 6.2, i 6.6) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

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

#### Inhibitori monoaminooksidaze

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

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

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

#### Potencijalne serotoninergičke interakcije

Potencijalne interakcije s deksmetorfanom su ispitivane u zdravih dobrovoljaca. Ispitanicima je



primjenjen dekstrometorfan (dvije doze od 20 mg u razmaku od 4 sata) sa ili bez linezolida. U zdravih ispitanika koji su primali linezolid i dekstrometorfan nisu opaženi učinci serotoninskog sindroma (konfuzija, delirij, nemir, tremor, crvenilo, dijforeza i hiperpireksija).

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

Tijekom kliničke primjene linezolida sa serotoninergičkim lijekovima, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i opoidi (npr. buprenorfin), prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Stoga je njihova istovremena primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Liječenje bolesnika kod kojih je istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova neophodna prikazano je u dijelu 4.4.

#### Primjena uz hranu bogatu tiraminom

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

#### Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

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

#### Rifampicin

Učinak rifampicina na farmakokinetiku linezolida ispitivan je na 16 zdravih odraslih muških dragovoljaca kojima je primijenjeno 600 mg linezolida dva puta na dan tijekom 2,5 dana sa ili bez rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 8 dana. Rifampicin je snizio C<sub>max</sub> i AUC linezolida prosječno za 21 % (90 % CI, 15, 27), odnosno prosječno 32 % (90 % CI, 27, 37). Mehanizam ove interakcije i njen klinički značaj nisu poznati.

#### Varfarin

Kada je varfarin dodan istodobno tijekom liječenja linezolidom i to u stanju dinamičke ravnoteže, uočeno je smanjenje prosječnog maksimalnog INR-a za 10 %, te smanjenje površine ispod krivulje (AUC INR) za 5 %. Nema dovoljno podataka kod bolesnika koji su primili varfarin i linezolid temeljem kojih bi se mogao odrediti klinička značajnost 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 nadmašuje 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 treba upozoriti na mogućnost pojave omaglice ili simptoma smetnji vida (kako je opisano u dijelovima 4.4 i 4.8) tijekom primjene linezolida te da ne smiju upravljati vozilima ili rukovati strojevima u slučaju pojave bilo kojeg od navedenih simptoma.

#### 4.8 Nuspojave

U tablici u nastavku su navedene nuspojave s učestalošću koja se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala više od 6000 odraslih bolesnika koji su primali preporučene doze linezolida tijekom 28 dana. Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (8,9 %), mučnina (6,9 %), povraćanje (4,3 %) i glavobolja (4,2 %).

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

Dodatne nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet su navedene u tablici 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 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 procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )	Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući pseudo-membranozni kolitis*, vaginitis			
Poremećaji krvi i limfnog tkiva	anemija*†	pancitopenija*, leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	sideroblastična anemija*		mijelosupresija*
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatremija	laktatna acidoza*		
Psihijatrijski poremećaji	insomnija				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, poremećaj okusa (metalni okus),	konvulzije*, periferna neuropatija*, hipoesteziya,			serotoninsk i sindrom**



Organski sustav	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)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	omaglica	parestezija			
Poremećaji oka		optička neuropatija*, zamućen vid*	poremećaji vidnog polja*		optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštrine vida*, promjene u raspoznavanju boja*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			
Poremećaji srca		aritmija (tahikardija)			
Poremećaji krvožilnog sustava	hipertenzija	tranzitorne ishemijske atake, flebitis, tromboflebitis			
Poremećaji probavnog sustava	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizirana ili generalizirana bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pankreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, mekana stolica, stomatitis, diskoloracija ili poremećaj jezika	površinska diskoloracija zuba		
Poremećaji jetre i žuči	poremećaj testova funkcije jetre: porast AST, ALT ili alkalne fosfataze	porast ukupnog bilirubina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, osip	angioedem, urtikarija, bulozni dermatitis, dijaforeza	Stevens- Johnsonov Sindrom, toksična epidermalna nekroliza, hipersenzitivni vaskulitis		alopecija
Poremećaji	povećane	zatajenje			

Organski sustav	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
bubrega i mokraćnog sustava	vrijednosti dušika iz ureje u krvi (BUN)	bubrega, porast kreatinina, poliurija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		vulvovaginalni poremećaj			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, lokalizirana bol	zimica, umor, bol na mjestu injiciranja, pojačana žeđ			
Pretrage	<u>Biokemijski parametri:</u> Povišene vrijednosti LDH, kreatin 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 u nastavku

Sljedeće nuspojave na linezolid smatrale su se ozbiljnima u rijetkim slučajevima: lokalizirana abdominalna bol, tranzitorne ishemijske 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 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 ozbiljna anemija povezana s lijekom koja je zahtijevala transfuziju bio je 9 % (3/33) u bolesnika liječenih  $\leq 28$  dana i 15 % (8/53) u onih liječenih  $>28$  dana.

#### Pedijatrijska populacija:

Podaci o sigurnosti 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 s onim 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 specifičan antidot.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Međutim, sljedeći podaci mogu biti korisni u slučaju predoziranja: Preporučuje se suportivna njega, zajedno s održavanjem glomerularne filtracije. Približno 30 % doze linezolida se uklanja tijekom 3-satne hemodijalize, ali nisu dostupni podaci o uklanjanju linezolida peritonealnom 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 bili smanjena aktivnost i ataksija, dok je kod pasa koji su primili 2000 mg/kg/dan došlo do povraćanja i tremora.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

#### Opća svojstva

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

Postantibiotski učinak linezolida u *in vitro* uvjetima na *Staphylococcus aureus* traje približno 2 sata. Kada se mjeri na animalnim modelima, postantibiotski učinak *in vivo* iznosio je 3,6 sati za *Staphylococcus aureus* i 3,9 sati za *Streptococcus pneumoniae*. Ključni farmakodinamički parametar djelotvornosti u studijama na

životinjama bilo je vrijeme tijekom kojeg razina linezolida u plazmi nadmašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) za infektivni mikroorganizam.

#### 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: Osjetljivi  $\leq 4$  mg/l i Rezistentni  $>4$  mg/l. Za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) granične vrijednosti su: Osjetljivi  $\leq 2$  mg/l i Rezistentni  $>4$  mg/l.

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje nisu povezane s pojedinom vrstom su: Osjetljivi  $\leq 2$  mg/l i Rezistentni  $> 4$  mg/l. Granične vrijednosti koje nisu povezane s vrstom su određene većinom na osnovi PK/PD podataka i neovisne su o distribuciji MIK-a za specifične vrste. One se primjenjuju samo za mikroorganizme koji nemaju specifične granične vrijednosti, a ne za vrste kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

#### Osjetljivost

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

Kategorija
Osjetljivi mikroorganizmi  Gram pozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * koagulaza negativni stafilokoki <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * streptokoki skupine C streptokoki skupine G  Gram pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> species
Rezistentni mikroorganizmi  <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> species <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> species

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

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

## Rezistencija

### Križna rezistencija

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

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

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

### Informacije iz kliničkih ispitivanja

Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Linezolid 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 peroralnog doziranja. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže unutar 2 sata od doziranja. Apsolutna peroralna bioraspodivnost linezolida (peroralno i intravensko doziranje praćeno u križnoj studiji) je potpuna (približno 100 %). Hrana ne utječe značajno na apsorpciju lijeka, a apsorpcija nakon primjene oralne suspenzije je slična onoj postignutoj primjenom filmom obloženih tableta.

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

U drugom ispitivanju, nakon peroralne primjene 600 mg linezolida 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 doziranja.

### Distribucija

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

Koncentracije linezolida su određivane u različitim tekućinama u ograničenog broja dobrovoljaca nakon višekratnog doziranja. Omjer linezolida u slini i znoju u odnosu na plazmu bio je 1,2:1,0 odnosno 0,55:1,0. Omjer za tekućinu koja oblaže 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 maloj studiji u ispitanika s ventrikulo-peritonealnim

„shunt“-ovima i u osnovi neupaljenim moždanim ovojnicama, omjer koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi pri  $C_{max}$  iznosio je 0,7:1,0 nakon višekratnog doziranja linezolida.

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom, linezolid se u stanju dinamičke ravnoteže primarno izlučuje u mokraći kao PNU-142586 (40 %), u nepromijenjenom obliku (30 %) i kao PNU-142300 (10 %). U stolici se lijek gotovo ne nalazi u nepromijenjenom obliku, ali se približno 6 % odnosno 3 % svake doze pojavljuje u obliku PNU-142586, odnosno PNU-142300. Poluvrijeme eliminacije linezolida iznosi prosječno oko 5-7 sati.

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

#### Posebne populacije

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

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

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

Oštećenje jetre: ograničeni podaci sugeriraju da farmakokinetika linezolida, PNU-142300 i PNU-142586 nije promijenjena u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh stadij A ili B). Farmakokinetika linezolida u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (tj. Child-Pugh stadij C) nije ocjenjivana. Međutim, 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 (u dobi <18 godina): podaci o sigurnosti i djelotvornosti linezolida u djece i adolescenata (<18 godina) su nedovoljni te se zbog toga njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje (vidjeti dio 4.2). Potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdile preporuke za sigurno i učinkovito doziranje. Farmakokinetičke studije ukazuju da je nakon pojedinačnih i višekratnih doza u djece (1 tjedan do 12 godina), klirens linezolida (temeljen na kg tjelesne težine) bio veći u pedijatrijskih bolesnika 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 približno kao kod primjene 600 mg dva puta na dan u odraslih.



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

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

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

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

*Bolesnice:* žene imaju nešto manji volumen distribucije nego muškarci, a prosječni klirens im je smanjen za približno 20 % kada se korigira prema tjelesnoj težini. Koncentracije linezolida u plazmi su veće kod žena što se može djelomično opravdati razlikama u tjelesnoj težini. Međutim, budući da se prosječni poluvijek linezolida značajno ne razlikuje između žena i muškaraca, ne očekuje se da bi koncentracija lijeka u plazmi kod žena porasla iznad granica za koje je utvrđena dobra podnošljivost te zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linezolid je smanjio plodnost i reproduktivnu sposobnost muških štakora pri razinama ekspozicije koje su približno jednake onima u ljudi. Ovi učinci su bili reverzibilni u spolno zrelih životinja. Međutim, ti učinci nisu bili reverzibilni u mladim životinja tretiranih linezolidom za vrijeme gotovo cijelog perioda spolnog sazrijevanja. Uočene su abnormalnosti u morfologiji spermija u testisima odraslih muških štakora, hipertrofija stanica epitela i hiperplazija u epididimisu. Izgleda da linezolid utječe na sazrijevanje spermatozoida štakora. Nadoknada testosterona nije imala učinak na linezolidom posredovane promjene fertiliteta. 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 u kliničkim uvjetima. Zabilježena je blaga fetalna toksičnost, koja se manifestira smanjenom fetalnom tjelesnom težinom, smanjenom osifikacijom sternuma, smanjenim preživljavanjem mladunaca i blagim odgađanjem sazrijevanja. Prilikom parenja, ti mladunci pokazuju znakove reverzibilnog, o dozi ovisnog povećanog gubitka prije implantacije s pratećim smanjenjem fertiliteta. U kunića, smanjenje tjelesne težine fetusa javilo se samo u prisustvu toksičnih učinaka kod majki (klinički znakovi, smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini i smanjeno uzimanje hrane) pri niskoj izloženosti, 0,06 puta u odnosu na očekivanu izloženost kod ljudi, temeljeno na AUC-ima. Za te je vrste poznato da su osjetljive na učinke antibiotika.

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

Linezolid uzrokuje reverzibilnu mijelosupresiju u štakora i pasa.

U štakora kojima se linezolid peroralno primjenjivao tijekom 6 mjeseci, uočena je nereverzibilna

minimalna do blaga degeneracija aksona ishijadičkih živaca pri 80 mg/kg/dan; opažena je i minimalna degeneracija ishijadičkog živca u jednog mušjaka pri toj dozi nakon 3 mjeseca, što je utvrđeno nekropsijom. Provedena je osjetljiva morfološka evaluacija perfuzijom fiksiranog tkiva kako bi se ispitalo postojanje degeneracije očnog živca. Utvrđena je minimalna do umjerena degeneracija očnog živca u 2 od 3 mušjaka štakora nakon 6 mjeseci doziranja, međutim, direktna povezanost s lijekom je upitna zbog akutne prirode nalaza i njegove asimetrične distribucije. Opažena degeneracija očnog živca bila je mikroskopski komparabilna sa spontanom unilateralnom degeneracijom očnog živca zabilježenom u starijih štakora te bi mogla predstavljati egzacerbaciju uobičajene promjene za tu dob.

Preklinički podaci, bazirani na konvencionalnim studijama toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, nisu otkrili posebnu opasnost za ljude osim one koja je opisana u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Ispitivanja kancerogenosti/onkogenosti nisu provedena zbog kratkog trajanja doziranja i nedostatka pokazatelja genotoksičnosti u standardnom panelu ispitivanja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glukoza hidrat

natrijev citrat (E331)

citratna kiselina, bezvodna (E330)

kloridna kiselina (E507) (kao 10 %-tna otopina; za prilagodbu pH)

natrijev hidroksid (E524) (kao 10 %-tna otopina; za prilagodbu pH)

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

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

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Prije otvaranja: 30 mjeseci

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

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju (u omotu i kutiji) radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon otvaranja, vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bistra, bezbojna ili žućkasta polipropilenska infuzijska vrećica s jednim ili dva priključka u omotnoj vrećici od prozirne laminatne folije. Vrećica sadrži 300 ml otopine i pakirana je u kutiju.

Jedna kutija sadrži 1, 2, 5, 10, 20 ili 25 infuzijskih vrećica. Pored toga, dostupna su bolnička pakiranja od 3, 5, 6, 10 ili 20 kutija koje sadrže 1 ili 2 infuzijske vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Samo za jednokratnu primjenu. Uklonite zaštitni omot neposredno prije primjene i provjerite stiskanjem da li vrećica negdje propušta. Ako vrećica propušta, lijek se ne smije primijeniti jer nije sterilan. Prije primjene također treba provjeriti je li otopina bistra, jer se smije primijeniti samo bistra otopina, bez čestica. Vrećice se ne smiju serijski spajati. Neiskorištenu otopinu ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Ne spajajte djelomično iskorištene vrećice.

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

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

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

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

HR-H-249166135

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

14.03.2014./30.11.2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17.12.2023.