

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zenix, 2 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: linezolid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za infuziju sadrži:
linezolid 2 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna boca od 300 mL sadrži 13,7 g glukoze i 114 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do žuto-braonkasti rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Nozokomijalna pneumonija
- Vanbolnički stečena pneumonija

Linezolid je indikovano kod odraslih za lečenje vanbolnički stečene i nozokomijalne pneumonije ukoliko je potvrđeno ili je suspektno da je uzrokovana osetljivim Gram-pozitivnim bakterijama. Prilikom donošenja odluke o započinjanju terapije linezolidom treba uzeti u obzir rezultate antibiograma ili podatke o rezistenciji Gram-pozitivnih bakterija na antibakterijske lekove (*videti odeljak 5.1*).

Linezolid ne deluje protiv infekcija prouzrokovanih Gram-negativnim bakterijama. Ukoliko je potvrđeno ili je suspektno da su izazivači infekcije Gram-negativni patogeni, mora se istovremeno započeti primena specifične terapije protiv Gram-negativnih bakterija.

- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (*videti odeljak 4.4*).

Linezolid je indikovano kod odraslih pacijenata za lečenje komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva **isključivo** nakon mikrobiološke potvrde da je infekcija izazvana osetljivim Gram-pozitivnim bakterijama.

Linezolid ne deluje protiv infekcija izazvanih Gram-negativnim bakterijama. Kod pacijenata sa komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva za koje se zna ili sumnja da su izazvane pored Gram-pozitivnih i Gram-negativnim bakterijama, linezolid može da se primeni samo ukoliko nisu raspoložive druge terapijske mogućnosti (*videti odeljak 4.4*). U takvim slučajevima terapija protiv Gram-negativnih bakterija mora biti istovremeno započeta.

Terapija linezolidom treba da se započne u bolničkim uslovima, nakon konsultacije sa odgovarajućim lekarom specijalistom (mikrobiologom ili infektologom).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče i smernice o racionalnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kao početna terapija se mogu koristiti lek Zenix, rastvor za infuziju primenjen parenteralno i kao film tablete. Pacijenti koji terapiju započnu sa parenteralnom formulacijom mogu biti prebačeni na oralnu formulaciju kada je to klinički indikovano. U tom slučaju, nije potrebno prilagođavanje doze, jer je bioraspoloživost oralnog oblika linezolida oko 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje terapije kod odraslih

Trajanje lečenja zavisi od uzročnika, lokalizacije, težine infekcije i kliničkog odgovora pacijenta na terapiju.

Preporuke u pogledu trajanja terapije su bazirane na osnovu podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja. Kraći terapijski režimi mogu biti pogodni za neke vrste infekcija, ali oni nisu procenjivani u kliničkim ispitivanjima. Maksimalno trajanje terapije iznosi 28 dana. Nisu utvrđene bezbednost i efikasnost linezolida kada se primenjuje duže od 28 dana (*videti odeljak 4.4.*).

Kod infekcija povezanih sa istovremenom bakterijemijom nije potrebno povećanje preporučene doze niti dužine trajanja terapije.

Preporučene doze i trajanje terapije preparatom Zenix, rastvor za infuziju, prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Doziranje i trajanje terapije preparatom Zenix, 2 mg/mL, rastvor za infuziju.

Infekcije	Doziranje	Trajanje terapije
Nozokomijalna pneumonija	600 mg, dva puta dnevno	10 - 14 uzastopnih dana
Vanbolnička pneumonija	600 mg, dva puta dnevno	10 - 14 uzastopnih dana
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	600 mg, dva puta dnevno	10 - 14 uzastopnih dana

Pedijatrijska populacija

Ne postoji dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti linezolida kod dece i adolescenata (uzrasta <18 godina). Trenutno raspoloživi podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2 ali na osnovu njih nije moguće ustanoviti preporuke za doziranje.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze linezolida kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (*videti odeljke 4.4. i 5.2.*).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min):

Nije potrebno prilagođavanje doze. Zbog toga što klinički značaj veće (do 10 puta veće) izloženosti na dva primarna metabolita linezolida kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom nije poznat, kod ovih pacijenata je potrebno primeniti linezolid sa posebnim oprezom i samo kada se smatra da očekivana korist premašuje teorijski rizik.

Imajući u vidu da se tročasovnom hemodijalizom može otkloniti oko 30% primenjene doze linezolida, linezolid treba davati nakon dijalize. Određena količina primarnih metabolita linezolida se takođe uklanja hemodijalizom, ali je njihova koncentracija i dalje značajno veća nakon dijalize nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Imajući u vidu gore navedeno, linezolid treba primenjivati uz poseban oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji su na hemodijalizi i to samo u situacijama kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika.

Za sada ne postoji dovoljno iskustva u primeni linezolida kod pacijenata na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (engl. *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*, CAPD) ili alternativnim terapijama kod oštećenja bubrega (koji nisu hemodijaliza).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, klinički podaci o primeni linezolida kod pacijenata sa insuficijencijom jetre su ograničeni, i njegova primena se preporučuje samo onda kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

Način primene

Preporučene doze linezolida se primenjuju putem intravenske infuzije, dva puta dnevno.

Intravenska upotreba:

Rastvor za infuziju treba davati tokom perioda od 30 do 120 minuta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na linezolid ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Linezolid je kontraindikovano kod pacijenata koji su na terapiji ili su u poslednje 2 nedelje primali preparate iz grupe inhibitora monoamino oksidaze A ili B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid).
- Ukoliko ne postoje uslovi za stalni medicinski nadzor i praćenje arterijskog krvnog pritiska, linezolid ne treba davati pacijentima sa sledećim kliničkim stanjima ili pacijentima koji istovremeno primaju sledeće vrste lekova:
 - pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, feohromocitomom, karcinoidnim tumorom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije;
 - pacijenata koji su na terapiji lekovima kao što su: inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (*videti odeljak 4.4.*), triciklični antidepresivi, agonisti serotoninskih 5-HT₁ receptora (triptani), direktni i indirektni simpatomimetici (uključujući adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazokonstriktori (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergici (npr. dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.
- Podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se linezolid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko, zbog čega se pre započinjanja i tokom terapije lekom mora prekinuti sa dojenjem..

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mijelosupresija

Prijavljeni su slučajevi mijelosupresije (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju) kod pacijenata koji su bili na terapiji linezolidom. U slučajevima sa poznatim ishodom, hematološki parametri su se nakon prestanka davanja linezolida vratili na vrednosti pre početka terapije. Rizik od ovih efekata je, izgleda, povezan sa dužinom trajanja terapije. Stariji pacijenti koji su na terapiji linezolidom imaju veći rizik od razvoja krvnih diskrazija nego mlađi pacijenti. Trombocitopenija se češće javlja kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, bez obzira da li su na dijalizi ili ne. Zbog toga je potrebno striktno praćenje krvne slike kod pacijenata koji: imaju anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju; istovremeno primaju lekove koji mogu smanjiti nivo hemoglobina ili vrednosti parametara krvne slike ili negativno uticati na broj ili funkciju trombocita; imaju tešku bubrežnu insuficijenciju; primaju terapiju duže od 10-14 dana. Linezolid takvim pacijentima treba davati samo kada je moguće stalno praćenje nivoa hemoglobina, krvne slike i broja trombocita.

Ukoliko u toku terapije linezolidom dođe do značajne mijelosupresije, terapiju treba obustaviti, osim kada se smatra da je nastavak terapije apsolutno neophodan, kada je potrebno intenzivno pratiti krvnu sliku i primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Pored toga, preporučuje se pacijentima koji primaju linezolid kontrola kompletne krvne slike (uključujući vrednosti hemoglobina, trombocita, ukupnu i diferencijalnu leukocitarnu formulu jednom nedeljno kod pacijenata na terapiji linezolidom bez obzira na početne hematološke parametre.

U ispitivanjima u okviru tzv. „Programa primene leka iz milosrđa“ (engl. *Compassionate use of medicinal products*) primećeno je da se ozbiljna anemija češće javljala kod pacijenata koji su primali linezolid duže od maksimalno preporučenih 28 dana. Ovim pacijentima je češće bila potrebna transfuzija krvi. Slučajevi anemije koji su zahtevali transfuziju krvi su takođe zabeleženi u postmarketinškom periodu i javljali su se češće kod pacijenata koji su primali terapiju linezolidom duže od 28 dana.

U postmarketinškom periodu bili su zabeleženi slučajevi sideroblastne anemije. U slučajevima gde je bilo poznato vreme nastanka, većina pacijenata je uzimala terapiju linezolidom duže od 28 dana. Većina pacijenata se potpuno ili delimično oporavila nakon prekida primene linezolida, sa ili bez terapije anemije.

Razlika u smrtnosti u kliničkom ispitivanju na pacijentima sa intravaskularnim Gram pozitivnim infekcijama nastalim usled primene katetera

Kod pacijenata koji su primali linezolid zabeležena je veća smrtnost u odnosu na pacijente koji su primali vankomicin/dikloksacilin/oksacilin, u otvorenom ispitivanju na teško bolesnim pacijentima sa intravaskularnim infekcijama nastalim usled primene katetera [78/363 (21,5%) prema 58/363 (16,0%)]. Glavni faktor koji je uticao na stopu smrtnosti bilo je stanje Gram pozitivne infekcije na početku ispitivanja. Stope smrtnosti su bile slične kod pacijenata sa infekcijama prouzrokovanim isključivo Gram pozitivnim organizmima (*odds ratio* (OR) 0,96; 95% interval pouzdanosti: 0,58-1,59), ali su bile značajno veće ($p=0,0162$) kod pacijenata u grupi koja je primala linezolid u prisustvu bilo kog drugog patogena ili bez patogena na početku ispitivanja (*odds ratio* (OR) 2,48; 95% interval pouzdanosti: 1,38-4,46). Najveća razlika se javila tokom terapije i u periodu od 7 dana od prekida terapije. Više pacijenata u grupi koja je primala linezolid je dobilo infekciju Gram negativnim patogenima tokom ispitivanja i umrlo od infekcija prouzrokovanih Gram negativnim patogenima i polimikrobnih infekcija. Zbog toga kod komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva, linezolid treba koristiti kod pacijenata sa poznatom ili mogućom koinfekcijom Gram negativnim mikroorganizmima samo ako nisu dostupne alternativne terapije (*videti odeljak 4.1*). Pod ovim okolnostima potrebno je istovremeno započeti terapiju protiv Gram negativnih mikroorganizama.

Dijareja i kolitis kao posledica primene antibiotika

Slučajevi dijareje i kolitisa kao posledica primene antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu sa *Clostridium difficile*) bili su prijavljeni kod primene skoro svih antibiotika, uključujući linezolid, i mogu da se kreću od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata sa teškom dijarejom u toku ili posle primene linezolida. Ukoliko su dijareja ili kolitis suspekti ili potvrđeno povezani sa primenom antibiotika, terapiju antibiotikom, uključujući linezolid, treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuće terapijske mere. Lekovi koji inhibišu peristaltiku creva su kontraindikovani u ovom slučaju.

Laktatna acidoza

Prijavljeni su slučajevi laktatne acidoze tokom primene linezolida. Ukoliko se tokom terapije linezolidom jave bilo koji znaci i simptomi metaboličke acidoze uključujući i rekurentnu mučninu i povraćanje, abdominalni bol, nizak nivo bikarbonata ili hiperventilaciju tokom primene linezolida treba hitno medicinski zbrinuti. U slučaju pojave laktatne acidoze potrebno je proceniti korist od nastavka terapije linezolidom u odnosu na potencijalne rizike.

Poremećaj funkcije mitohondrija

Linezolid inhibira sintezu mitohondrijalnih proteina. Kao rezultat ove inhibicije mogu se javiti neželjene reakcije kao što su laktatna acidoza, anemija i neuropatija (optička i periferna). Ovi događaji su češći kada se lek primenjuje duže od 28 dana.

Serotoninski sindrom

Zabeležene su spontane prijave serotoninskog sindroma kod istovremene primene linezolida i serotonergičkih lekova, uključujući antidepresive, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI). Zbog toga je istovremena primena linezolida i serotonergičkih lekova kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*), osim kada je njihova istovremena primena neophodna. U tim slučajevima, pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma serotoninskog sindroma kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i poremećaj koordinacije. Ukoliko se ovi znaci ili simptomi jave, treba razmotriti prekid terapije sa jednim ili oba leka; ukoliko se prekine terapija serotonergičkim lekom koji se primenjuje istovremeno sa linezolidom mogu se javiti simptomi prekida terapije.

Periferna i optička neuropatija

Kod pacijenata lečenih linezolidom, prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije, kao i neuropatije optičkog nerva i optički neuritis koji su ponekad progredirali do gubitka vida; ove prijave se primarno odnose na pacijente koji su primali lek duže od maksimalno preporučenih 28 dana.

Pacijente treba savetovati da prijave simptome oštećenja vida, kao što su: promena oštine vida, promena u raspoznavanju boja), zamućenja vida ili defekata vidnog polja. U takvim slučajevima se preporučuje neodložan pregled, sa upućivanjem oftalmologu ako je potrebno. Kod pacijenata koji primaju lek Zenix duže od 28 dana potrebno je redovno pratiti funkciju oka.

Ukoliko dođe do pojave periferne ili optičke neuropatije, treba razmotriti dalju primenu linezolida uzimajući u obzir potencijalne rizike.

Postoji povećan rizik od neuropatija kada se linezolid primenjuje kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji antimikobakterijskim lekovima protiv tuberkuloze, ili su nedavno uzimali ove lekove.

Konvulzije

Prijavljena je pojava konvulzija kod pacijenata na terapiji linezolidom. U većini ovih slučajeva, u anamnezi su prijavljeni napadi ili faktori rizika za napade. Pacijente treba savetovati da obaveste svog lekara ako su nekada imali epileptične napade.

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO), međutim, u dozama koje se primenjuju u antibakterijskoj terapiji, ne ispoljava antidepresivni efekat. Postoje veoma ograničeni podaci dobijeni iz studija o interakcijama linezolida i o bezbednosti primene linezolida kod pacijenata sa različitim osnovnim oboljenjima i/ili su na terapiji lekovima koji mogu dovesti do inhibicije MAO. Zbog toga se ne preporučuje primena linezolida u navedenim slučajevima, osim ukoliko postoje uslovi za stalni medicinski nadzor i praćenje zdravstvenog stanja pacijenta (*videti takođe odeljak 4.3 i 4.5*).

Primena sa namirnicama bogatim tiraminom

Pacijente treba savetovati da ne konzumiraju velike količine namirnica bogatih tiraminom (*videti odeljak 4.5*).

Superinfekcija

Efekti linezolida na normalnu floru nisu procenjavani u kliničkim ispitivanjima.

Primena antibiotika može ponekad da izazove prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama. U toku kliničkih ispitivanja kandidijaza je bila prisutna kod oko 3% pacijenata koji su primali preporučene doze linezolida. Ukoliko dođe do pojave superinfekcije u toku lečenja linezolidom, treba primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Posebne populacije

Poseban oprez prilikom primene linezolida je potreban kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primena linezolida kod ovih pacijenata je opravdana samo u slučajevima kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika (*videti odeljke 4.2. i 5.2*).

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, linezolid treba da se primenjuje samo u situacijama kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika (*videti odeljke 4.2. i 5.2.*).

Oštećenje plodnosti

Linezolid je reverzibilno smanjivao plodnost i indukovao nepravilnu morfologiju sperme kod odraslih mužjaka pacova pri izlaganju leku okvirno jednakom onom koje se očekuje kod ljudi; mogući uticaj linezolida na reproduktivni sistem muškaraca nije poznat (*videti odeljak 5.3*).

Klinička ispitivanja

Bezbednost i efikasnost primene linezolida u periodu dužem od 28 dana nije utvrđena.

U kontrolisana klinička ispitivanja nisu bili uključeni pacijenti sa dijabetesnim stopalom, dekubitusom i ishemijskim lezijama, teškim opekotinama i gangrenom, prema tome iskustvo u primeni linezolida kod ovih pacijenata je ograničeno.

Pomoćne supstance

Jedan mililitar rastvora sadrži 45,7 mg glukoze (13,7 g glukoze/300 mL). Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili drugim stanjima povezanim sa intolerancijom na glukozu.

Jedan mililitar rastvora takođe sadrži 0,38 mg natrijuma (114 mg/300 mL). Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilan, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Postoje veoma ograničeni podaci iz ispitivanja o interakcijama među lekovima i iz ispitivanja bezbednosti linezolida kada je on primenjen kod pacijenata koji istovremeno primaju druge lekove koji bi mogli da dovedu do rizika od inhibicije MAO. Upotreba linezolida se, stoga, ne preporučuje pod ovim okolnostima izuzev ako je moguće striktno posmatranje i praćenje pacijenta (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

Potencijalne interakcije koje dovode do porasta krvnog pritiska

Kod normotenzivnih zdravih ispitanika linezolid je izazvao veći porast krvnog pritiska nakon primene pseudoefedrina i fenilpropanolamin-hidrohlorida. Istovremena primena linezolida sa ovim lekovima izazvala je veći porast sistolnog krvnog pritiska (za 30 - 40 mmHg), u poređenju sa povećanjem sistolnog krvnog pritiska nakon primene samo linezolida (za 11 - 15 mmHg), prilikom primene samo pseudoefedrina ili fenilpropanolamina i 8-11 mm Hg prilikom primene placeba. Slična ispitivanja na hipertenzivnim ispitanicima nisu sprovedena. Preporučuje se pažljivo titriranje lekova sa vazopresivnim delovanjem, uključujući dopaminergičke lekove, da bi se postigao željeni odgovor prilikom istovremene primene sa linezolidom.

Potencijalne serotonergičke interakcije

Potencijalna lek-lek interakcija linezolida i deksrometorfan je ispitivana na zdravim dobrovoljcima. Ispitanici su primili deksrometorfan (dve doze od 20 mg date u razmaku od 4 sata), sa ili bez linezolida. Nisu zapaženi efekti serotoninskog sindroma (zbunjenost, delirijum, uznemirenost, tremor, crvenilo, dijaforeza i hiperpireksija) kod normalnih ispitanika koji su primali linezolid i deksrometorfan.

Postmarketinško iskustvo: prijavljen je jedan slučaj sličan serotoninskom sindromu kod pacijenta koji je primao linezolid i deksrometorfan; taj efekat je prestao nakon prekida terapije sa oba leka.

Tokom kliničke primene linezolida sa serotonergičkim lekovima, uključujući antidepresive poput selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), zabeleženi su slučajevi serotoninskog sindroma. Zato, iako je istovremena primena kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*), postupanje u situacijama u kojima je neophodna terapija linezolidom i serotoninskim lekovima, opisano je u odeljku 4.4.

Primena sa namirnicama bogatim tiraminom

Nije primećena značajna promena krvnog pritiska kod ispitanika koji su istovremeno primali linezolid i manje od 100 mg tiramina. Ovo ukazuje na to da samo treba izbegavati unos velike količine namirnica i napitaka

bogatih tiraminom (npr. tvrdi sir, ekstrakt kvasca, nedestilovana alkoholna pića i fermentisani proizvodi od soje, kao što je soja sos).

Lekovi koji se metabolišu preko citohroma P 450

Linezolid se ne metaboliše putem enzimskog sistema citohroma P450 (CYP) i ne inhibira nijednu klinički značajnu CYP izoformu kod ljudi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Isto tako, linezolid ne indukuje P450 izoenzime kod pacova. Zbog toga se ne očekuju interakcije linezolida i lekova koji indukuju CYP450 enzime.

Rifampicin

Efekt rifampicina na farmakokinetiku linezolida je ispitivan kod 16 zdravih ispitanika muškog pola koji su dobijali 600 mg linezolida dva puta dnevno u trajanju od 2,5 dana sa i bez rifampicina u dozi od 600 mg jednom dnevno u trajanju od 8 dana. Rifampicin je smanjio C_{max} linezolida u proseku za 21% [90%CI, 15, 27] i PIK u proseku za 32% [90% CI, 27, 37]. Mehanizam ove interakcije i njen klinički značaj nisu poznati.

Varfarin

Ukoliko se pacijentu na terapiji linezolidom (nakon postizanja ravnotežnog stanja, došlo je (kod istovremene primene) do smanjenja srednje maksimalne vrednosti INR (*International Normalized Ratio* – internacionalni normalizovani odnos) za 10% sa smanjenjem PIK INR za 5%. Nema dovoljno podataka o pacijentima koji su primali varfarin i linezolid da bi se klinički značaj ovih nalaza procenio, ako on postoji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji dovoljno podataka o primeni linezolida kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost linezolida (*videti odeljak 5.3*). Postoji potencijalni rizik za ljude.

Linezolid ne treba primenjivati u trudnoći, osim u situacijama kada je njegova primena neophodna, odnosno kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika.

Dojenje

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se linezolid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Zbog toga, dojenje treba prekinuti pre i ne započinjati sve dok traje lečenje linezolidom.

Plodnost

U studijama na životinjama linezolid je doveo do smanjenja plodnosti (*videti odeljak 5.3*).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice i poremećaja vida (kao što je navedeno u odeljcima 4.4 i 4.8) tokom primene linezolida i savetovati ih da ne voze niti rukuju mašinama ako se bilo koji od ovih simptoma javi.

4.8. Neželjena dejstva

Tabela prikazuje listu neželjenih reakcija koje su se javljale sa učestalošću baziranoj na podacima o uzročnoj povezanosti iz kliničkih ispitivanja u kojima je više od 2000 odraslih pacijenata dobijalo preporučene doze linezolida tokom najviše 28 dana. Načestće prijavljivana neželjena dejstva bila su dijareja (8,4%), glavobolja (6,5%), mučnina (6,3%) i povraćanje (4,0%).

Najčešće prijavljivani neželjeni događaji koji su povezani sa primenom leka, koji su doveli do prekida terapije bili su glavobolja, dijareja, mučnina i povraćanje. Terapija je prekinuta kod oko 3% pacijenata zbog pojave neželjenog događaja u vezi sa lekom.

Dodatne neželjene reakcije zabeležene tokom postmarketinškog praćenja su prikazane u tabeli sa kategorijom učestalosti “nepoznata” (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Sledeća neželjena dejstva su uočena i zabeležena tokom terapije linezolidom prema učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)
Infekcije i infestacije	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	vaginitis	kolitis povezan sa primenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis*		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija*†	leukopenija*, neutropenija, trombocitopenija*, eozinofilija	pancitopenija*		mijelosupresija*, sideroblastna anaemija*
Poremećaji imunskog sistema					anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiponatremija			laktatna acidoza*
Psihijatrijski poremećaji	nesanica				
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, poremećaj osećaja čula ukusa (metalni ukus), vrtoglavica	konvulzije*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**, periferna neuropatija*
Poremećaji oka		zamućenje vida*	defekt vidnog polja*		optička neuropatija*, optički neuritis*, gubitak vida*, promene u oštroti vida*, promene u raspoznavanju boja*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			
Kardiološki poremećaji		aritmija (tahikardija)			

Klasa sistema organa	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	prolazni ishemijski napadi, flebitis, tromboflebitis			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizovan ili generalizovan bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena, suvoća usta, glositis, meke stolice, stomatitis, promena boje ili poremećaj funkcije jezika	promena u prebojenosti površine zuba		
Hepatobilijarni poremećaji	promenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre; povećane vrednosti AST, ALT, alkalna fosfataza	povećane vrednosti ukupnog bilirubina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip	urtikarija, dermatitis, dijaforeza			bulozne promene na koži poput onih opisanih kao <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, angioedem, alopecija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	povećane vrednosti uree	insuficijencija bubrega, povećane vrednosti kreatinina, poliurija			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		vulvovaginalni poremećaj			
Opšti poremećaji i reakcije na	povišena telesna temperatura, lokalizovani bol	jeza, zamor, bol na mestu injekcije, pojačana žeđ			

Klasa sistema organa	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)
mestu primene					
Ispitivanja	<u>Biohemija</u> povećane vrednosti LDH, kreatin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze koja nije merena u gladovanju smanjene vrednosti ukupnih proteina, albumina, smanjene koncentracije natrijuma ili kalcijuma povećana ili smanjena koncentracija kalijum ili bikarbonata <u>Hematologija</u> povećan broj neutrofila ili eozinofila smanjene vrednosti hemoglobina, hematokrita ili broja crvenih krvnih ćelija povećan ili smanjen broj trombocita ili belih krvnih ćelija	<u>Biohemija</u> povećane koncentracije natrijuma ili kalcijuma smanjena vrednost glukoze koja nije merena u gladovanju povećane ili smanjene vrednosti hlorida <u>Hematologija</u> povećan broj retikulocita smanjen broj neutrofila			

* Videti odeljak 4.4.

** Videti odeljke 4.3. i 4.5.

† Videti niže

Sledeće neželjene reakcije na linezolid su smatrane ozbiljnim u izolovanim slučajevima: lokalizovan abdominalni bol, tranzitorni ishemijski napadi i hipertenzija.

† U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima gde je linezolid primenjivan najduže 28 dana, kod 2,0% pacijenata opisana je anemija. U tzv. „*Programu primene leka iz milosrđa*” (engl. *compassionate use*) kod pacijenata sa životno ugrožavajućim infekcijama i prisutnim komorbiditetima, procenat pacijenata koji su primali linezolid ≤ 28 dana kod kojih se razvila anemija iznosio je 2,5% (33/1326) u poređenju sa 12,3% (53/430) pacijenata koji su lečeni >28 dana. Procenat slučajeva kod kojih je prijavljena ozbiljna anemija povezana sa primenom leka i kojima je bila potrebna transfuzija krvi iznosio je 9% (3/33) kod pacijenata lečenih ≤ 28 dana i 15% (8/53) kod onih lečenih > 28 dana.

Pedijatrijska populacija

Podaci o bezbednosti linezolida iz kliničkih ispitivanja, u koje je bilo uključeno više od 500 pedijatrijskih pacijenata (od rođenja do 17 godina), ne ukazuju na to da se bezbednosni profil linezolida razlikuje od onog za odrasle pacijente.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije poznat specifični antidot za lečenje predoziranja linezolidom.

Do sada nisu prijavljeni slučajevi predoziranja linezolidom. Međutim, ukoliko dođe do predoziranja preporučuje se primena suportivnih mera i održavanje glomerularne filtracije. Oko 30% doze linezolida se ukloni u roku od 3 sata hemodijalize, ali nema podataka o uklanjanju linezolida pomoću peritonealne dijalize ili hemoperfuzije. Dva glavna metabolita linezolida takođe se u određenoj meri uklanjaju pomoću hemodijalize.

Nakon primene doze od 3000 mg/kg/dan kod pacova, znaci toksičnosti bili su: smanjena aktivnosti i ataksija, dok se kod pasa kojima je davano 2000 mg/kg/dnevno javilo povraćanje i drhtavica.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antibakterijski lekovi.

ATC šifra: J01XX08

Opšte karakteristike

Linezolid je sintetski antibakterijski lek, koji pripada novoj grupi antimikrobnih lekova pod nazivom oksazolidinoni. U *in vitro* uslovima linezolid deluje protiv aerobnih Gram-pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibiše sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma dejstva. Specifično, on se vezuje za određeno mesto na bakterijskom ribozomu (23S deo 50S subjediniice) i na

taj način sprečava formiranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa koji je ključna komponenta u procesu translacije.

Postantibiotski efekt linezolida (PAE) u *in vitro* uslovima za *Staphylococcus aureus* iznosi oko 2sata. Mereno na životinjskim modelima, *in vivo* PAE iznosi 3,6 sati za *Staphylococcus aureus* i 3,9 sati za *Streptococcus pneumoniae*. U ispitivanjima na životinjama, ključni farmakodinamski parametar efikasnosti bilo je vreme za koje je nivo linezolida u plazmi premašio minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) za mikroorganizam koji je izvor infekcije.

Granične vrednosti

Granične vrednosti za minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ustanovljene od strane Evropske komisije za ispitivanje osetljivosti antimikrobnih lekova (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su:

- za stafilokoke i enterokoke: osetljive ≤ 4 mg/L; rezistentne: > 4 mg/L
- za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*): osetljive ≤ 2 mg/L; rezistentne: > 4 mg/L.

Granične vrednosti MIK nevezane za vrstu bakterije iznose: osetljive ≤ 2 mg/L i rezistentne > 4 mg/L.

Granične vrednosti MIK nevezane za vrstu su uglavnom utvrđene na osnovu farmakokinetičkih/farmakodinamskih podataka i ne zavise od MIK distribucije za određene vrste. One se koriste samo kod mikroorganizama za koje nije utvrđena specifična granična vrednost, a ne za vrste gde se ispitivanje osetljivosti ne preporučuje.

Osetljivost

Preovladavajuća stečena rezistencija može varirati geografski i tokom vremena za pojedine vrste i poželjno je imati informacije o lokalnoj osetljivosti, posebno prilikom lečenja teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti savet stručnjaka kada je lokalna preovladavajuća rezistencija takva da se primena leka kod barem nekih vrsta infekcija dovodi u pitanje.

Bakterije koje su osetljive na linezolid
<u>Aerobne Gram-pozitivne bakterije:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * koagulaza negativne stafilokoke <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * streptokoke grupe C streptokoke grupe G
<u>Anaerobne Gram-pozitivne bakterije:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp
Bakterije koje su rezistentne na linezolid <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.

*Klinička efikasnost je pokazana za osetljive sojeve u odobrenim indikacijama.

Iako linezolid pokazuje izvesnu *in vitro* aktivnost protiv vrsta *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, ne postoji dovoljno podataka da bi se potvrdila klinička efikasnost.

Rezistencija

Ukrštena rezistencija

Mehanizam dejstva linezolida se razlikuje od mehanizma delovanja ostalih klasa antibiotika. *In vitro* studije sa kliničkim izolovanim sojevima (uključujući meticilin-rezistentne stafilokoke, vankomicin-rezistentne enterokoke i penicilin- i eritromicin-rezistentne streptokoke) pokazuju da je linezolid aktivan protiv bakterija koje su rezistentne na jednu ili više grupa antimikrobnih lekova.

Rezistencija na linezolid je povezana sa tačkastom (genskom) mutacijom na 23S subjedinici rRNK.

Kao što je dokumentovano za druge antibiotike koji su primenjivani kod pacijenata sa teško lečivim infekcijama i/ili tokom produženog vremenskog perioda, primećena je pojava smanjenja osetljivosti na linezolid. Rezistencija na linezolid je prijavljena kod enterokoka, *Staphylococcus aureus* i koagulaza-negativnih stafilokoka. Ovo je uglavnom povezano sa produženim trajanjem terapije i prisustvom protetskih materijala ili nedreniranih apscesa. Kada se u bolničkim uslovima izoluje mikroorganizam rezistentan na antibiotike treba odmah pojačati mere za kontrolu infekcije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji:

U jednom otvorenom ispitivanju kod dece od rođenja do 11 godina upoređivana je efikasnost linezolida (10 mg/kg na svakih 8 sati) u poređenju sa vankomicinom (10-15 mg/kg svakih 6-24 sata) u lečenju infekcija izazvanih Gram-pozitivnim patogenima za koje se znalo ili pretpostavljalo da su rezistentni (nozokomijalna pneumonija, komplikovane infekcije kože i mekih tkiva, bakterijemija povezana sa kateterom, bakterijemija nepoznatog uzroka i druge infekcije). Stope kliničkog izlečenja u populaciji koja se može klinički proceniti iznosile su 89,3% (134/150) za linezolid i 84,5% (60/71) za vankomicin (95% interval pouzdanosti: -4,9, 14,6).

5.2. Farmakokinetički podaci

Zenix primarno sadrži (s)-linezolid koji je biološki aktivan i koji se metaboliše do neaktivnih metabolita.

Resorpcija

Linezolid se brzo i potpuno resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 2 sata od doziranja. Apsolutna oralna biološka raspoloživost linezolida (oralno i intravensko doziranje u ukrštenoj studiji) je potpuna (oko 100%). Prisustvo hrane ne utiče značajno na resorpciju linezolida, a resorpcija nakon primene oralne suspenzije je slična onoj postignutoj primenom film tableta. Vrednosti C_{max} i C_{min} linezolida u plazmi (srednja vrednost i [standardna devijacija - SD]) u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primene doze od 600 mg dva puta dnevno iznosile su 15,1 [2,5] mg/L za C_{max} , odnosno 3,68 [2,68] mg/L za C_{min} . U drugom ispitivanju nakon oralne primene linezolida 600 mg dva puta dnevno do postizanja stanja ravnoteže, C_{max} je bila $21,2 \pm 5,8$ mg/L, a C_{min} $6,15 \pm 2,94$ mg/L. Ravnotežno stanje se postiže drugog dana doziranja.

Distribucija

Volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosi prosečno 40-50 litara kod zdravih odraslih osoba i približno je jednak ukupnoj količini vode u telu. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 31% i ne zavisi od koncentracije.

U ispitivanjima na ispitanicima, nakon višestrukog doziranja linezolida kod ograničenog broja osoba, koncentracije linezolida su bile izmerene u raznim telesnim tečnostima. Odnos koncentracije linezolida u pljuvački i znoju prema koncentraciji u plazmi iznosio je 1,2:1,0, odnosno 0,55:1,0, redom.

Odnos koncentracije linezolida u epitelijalnoj tečnosti i alveolarnim ćelijama pluća prema koncentraciji u plazmi iznosio je 4,5:1,0, a odnos koncentracije linezolida u alveolarnim ćelijama pluća i u plazmi iznosi 0,15:1,0 mereno pri C_{max} u ravnotežnom stanju. U malom ispitivanju na osobama sa ventrikularno-peritonealnim šantom i bez inflamacije na meningama, odnos koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tečnosti i u plazmi pri C_{max} je iznosio 0,7:1,0 nakon višestrukog doziranja linezolida.

Biotransformacija

Linezolid se primarno metaboliše oksidacijom morfolinskog prstena, što najčešće za rezultat ima formiranje dva neaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena: aminoetoksisirćetne kiseline (PNU-142300) i hidroksietilglicin (PNU-142586). Hidroksietilglicin (PNU-142586) je preovlađujući metabolit kod ljudi i smatra se da se formira neenzimskim procesom. Aminoetoksisirćetna kiselina (PNU-142300) je prisutna u manjoj meri. Opisani su i drugi manje značajni neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom, linezolid se u uslovima ravnotežnog stanja, primarno izlučuje urinom kao PNU-142586 (40%), nepromenjeni lek (30%) i PNU-142300 (10%). U fecesu se praktično ne može naći nepromenjeni lek, dok se od svake doze javlja, 6% kao PNU-142586 i 3%, kao PNU-142300. Poluvreme eliminacije linezolida iznosi oko 5-7 sati.

Oko 65% ukupnog klirensa linezolida se odvija putem koji ne ide preko bubrega. Primećen je mali stepen nelinearnosti u klirensu nakon povećanja doze linezolida. Smatra se da je uzrok tome smanjeni renalni i klirens koji ne ide preko bubrega, pri većim koncentracijama linezolida. Međutim, razlika u klirensu je neznatna i ne utiče na promenu poluvremena eliminacije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačnih doza od 600 mg, u plazmi pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (tj. klirensom kreatinina <30 mL/min) izloženost primarnim metabolitima linezolida bila je povećana 7-8 puta. Međutim, nije bilo povećanja PIK nepromenjenog leka. Iako se glavni metaboliti linezolida mogu u manjoj meri ukloniti hemodijalizom, koncentracije metabolita u plazmi nakon pojedinačnih doza od 600 mg su i dalje bile značajno veće nakon dijalize, u odnosu na one izmerene kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom.

Nakon nekoliko dana doziranja linezolida kod 24 pacijenta sa teškom bubrežnom insuficijencijom, od kojih je 21 bio na redovnoj hemodijalizi, maksimalne koncentracije dva glavna metabolita bile su oko 10 puta veće u odnosu na koncentracije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Maksimalne koncentracije linezolida u plazmi nisu bile promenjene.

Klinički značaj ovih nalaza je za sada nejasan zbog ograničenih podataka o bezbednosti primene linezolida kod ovih pacijenata (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci ukazuju na to da farmakokinetika linezolida i njegovih metabolita PNU-142300 i PNU-142586 nije izmenjena kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klasa A ili B). Farmakokinetika linezolida kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klasa C) nije ispitivana. Međutim, imajući u vidu da se linezolid metaboliše neenzimskim putem, ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre značajno izmenila njegov metabolizam (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

Pedijatrijska populacija (uzrasta ≤ 18 godina)

Podaci o bezbednosti i efikasnosti linezolida kod dece i adolescenata (uzrasta <18 godina) su nedovoljni i zbog toga se upotreba linezolida ne preporučuje u ovoj uzrasnoj grupi (*videti odeljak 4.2*). Potrebna su dodatna ispitivanja da bi se utvrdile preporuke za bezbedno i efikasno doziranje. Farmakokinetičke studije ukazuju da je nakon pojedinačnih i višestrukih doza kod dece (uzrasta od 1 nedelje do 12 godina) klirens linezolida (zasnovano na kg telesne mase) veći kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih, ali da se on sa uzrastom smanjuje.

Kod dece uzrasta od 1 nedelje do 12 godina, primena 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno dovodi do izloženosti leku sličnoj onoj postignutoj sa 600 mg dva puta dnevno kod odraslih.

Kod novorođenčadi uzrasta do 1 nedelje sistemski klirens linezolida (na osnovu telesne mase (kg)) se brzo povećava u prvoj nedelji života. Samim tim, sistemska izloženost leku kod novorođenčadi kod kojih se primenjuje linezolid u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati na dan, biće najveća prvog dana nakon rođenja.

Kod adolescenata (12 do 17 godina starosti) farmakokinetika linezolida je bila slična farmakokinetici kod odraslih nakon primene doze od 600 mg. Zbog toga primena 600 mg leka na svakih 12 sati kod adolescenata će za rezultat imati izloženost sličnu onoj kod odraslih koji primaju istu dozu.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa ventrikulo-peritonealnim šantovima koji su primali linezolid u dozi od 10 mg/kg na svakih 12 ili 8 sati, zapažene su varijabilne koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tečnosti, kako nakon jedne doze, tako i nakon višestruke primene linezolida. Terapijske koncentracije nisu konzistentno postignute ili održavane u cerebrospinalnoj tečnosti. Zbog toga se ne preporučuje upotreba linezolida u empirijskoj terapiji pedijatrijskih pacijenata sa infekcijama centralnog nervnog sistema.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika linezolida nije značajno promenjena kod pacijenata starih 65 ili više godina.

Osobe ženskog pola

Volumen distribucije je nešto manji kod žena nego kod muškaraca i srednji klirens je manji za oko 20% (nakon korigovanja prema telesnoj masi).

Koncentracije leka u plazmi su veće kod žena, što delimično može biti uzrokovano razlikama u telesnoj masi. Međutim, pošto se srednje poluvreme eliminacije linezolida ne razlikuje značajno kod žena i muškaraca, kod žena se ne očekuje značajan porast koncentracija u plazmi iznad onih za koje je poznato da se dobro podnose i zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Linezolid smanjuje plodnost i reproduktivnu sposobnost mužjaka pacova pri nivoima izlaganja približno jednakim onim koji se očekuju kod ljudi. Kod polno zrelih jedinki ovi efekti su bili reverzibilni. Međutim, ovi efekti nisu bili reverzibilni kod mladih jedinki kojima je davan linezolid tokom gotovo celog perioda polnog sazrevanja. Zabeležena je promenjena morfologija spermatozoida u testisima odraslih mužjaka pacova, kao i hipertrofija i hiperplazija epitelijalnih ćelija epididimisa. Pokazano je da linezolid utiče na sazrevanje spermatozoida pacova. Dodavanje testosterona nije uticalo na efekte na plodnost uzrokovanu linezolidom. Nije primećena hipertrofija epididimisa kod pasa tretiranih linezolidom tokom jednog meseca, iako su promene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

Studije reproduktivne toksičnosti na miševima i pacovima nisu pokazale teratogeni efekt linezolida u koncentracijama 4 puta većim (kod miševa), odnosno ekvivalentnim (kod pacova) koncentracijama koje se očekuju kod ljudi. Iste koncentracije linezolida su izazvale maternalnu toksičnost kod miševa i bile su povezane sa većom embrionalnom smrtnošću uključujući ukupnu smrtnost okota, smanjenu fetalnu masu i egzacerbaciju normalne genetske predispozicije ka varijacijama sternuma u soju miševa. Kod pacova je primećena neznatna maternalna toksičnost pri manjim dozama od onih koje se očekuju u kliničkim uslovima. Zabeležena je blaga fetalna toksičnost koja se manifestovala smanjenjem telesne mase fetusa, smanjenoj osifikaciji sternuma, smanjenom preživljavanju potomaka i blagom odlaganju sazrevanja. Prilikom parenja, ovi isti mladunci su pokazali reverzibilno dozno-zavisno povećanje gubitaka ploda pre implantacije sa odgovarajućim smanjenjem plodnosti. Kod kunića, smanjena telesna masa fetusa se javljala samo ako je postojala toksičnost kod majki (klinički znaci, smanjena stopa povećanja telesne mase fetusa i konzumiranje hrane) kod male izloženosti linezolidu (0,06 puta od one koja se očekuje kod ljudi, na osnovu PIK). Za ovu vrstu je poznato da je osetljiva na efekat antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju u mleko ženki pacova u laktaciji i izmerene koncentracije su veće od onih u maternalnoj plazmi.

Kod pacova i pasa linezolid dovodi do reverzibilne mijelosupresije.

Kod pacova kojima je linezolid davan oralno tokom 6 meseci opažena je ireverzibilna, minimalna do blaga degeneracija aksona ishijadičnih nerava pri dozi od 80 mg/kg/dnevno; minimalna degeneracija ishijadičnog nerva je takođe zabeležena kod 1 mužjaka pri ovoj dozi nakon nekropsije na polovini terapijskog perioda

nakon 3 meseca. Osetljiva morfološka procena tkiva fiksiranih perfuzijom je sprovedena da bi se ispitali dokazi o degeneraciji optičkog nerva. Minimalna do umerena degeneracija optičkog nerva je zabeležena kod 2 od 3 mužjaka pacova nakon 6 meseci doziranja, ali direktna povezanost sa lekom nije bila pouzdano utvrđena zbog akutne prirode nalaza i njegove asimetrične distribucije. Zabeležena degeneracija optičkog nerva je bila mikroskopski uporediva sa spontanom unilateralnom degeneracijom optičkog nerva koja je zabeležena kod starih pacova i može predstavljati pogoršanje uobičajene osnovne promene.

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebnu opasnost po ljude, osim one navedene u drugim odeljcima ovog *Sažetka karakteristika leka*. Studije karcinogenosti/onkogenosti nisu izvođene s obzirom na kratko trajanje terapije i nepostojanje genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Glukoza, monohidrat
- Natrijum-citrat
- Limunska kiselina, bezvodna
- Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
- Hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH)
- Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Aditivi se ne smeju dodavati u ovaj rastvor. Ukoliko se linezolid daje istovremeno sa drugim lekovima, svaki lek treba dati zasebno, u skladu sa preporukama o njihovoj primeni i Uputstvu za lek. Isto tako, ukoliko se koristi ista intravenska linija za infuziju više lekova, linija treba da se ispere pre i posle primene linezolida kompatibilnim rastvorom za infuziju (*videti odeljak 6.6.*). Linezolid, rastvor za infuziju je fizički inkompatibilan sa sledećim lekovima: amfotericin B, hlormpromazin - hidrohlorid, diazepam, pentamidin - izetionat, eritromicin - laktobionat, fenitoin - natrijum i trimetoprim/sulfametoksazol. Takođe, ovaj rastvor je hemijski inkompatibilan sa ceftriakson-natrijumom.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju (boca u zaštitnoj aluminijumskoj foliji smeštena u kartonsku kutiju), radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Zenix, 2 mg/mL, rastvor za infuziju, (1 x 300 mL)

Unutrašnje pakovanje je boca od bezbojnog stakla tip I zatvorena zatvaračem od brombutil gume i flip off kapicom. Boca se nalazi u zaštitnoj aluminijumskoj foliji.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca od 300 mL u zaštitnoj foliji i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Zenix, rastvor za infuziju je namenjen za jednokratnu primenu. Pre primene rastvor treba pregledati i koristiti samo ukoliko je bistar i bez vidljivih onečišćenja.

Lek Zenix rastvor za infuziju je kompatibilan sa sledećim rastvorima za infuziju: 5% glukoza, 0,9% natrijum-hlorid, Hartmanov rastvor za infuziju.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM A.D. VRŠAC
Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Zenix, 2 mg/mL, rastvor za infuziju, 300mL: 515-01-02892-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Zenix, 2 mg/mL, rastvor za infuziju, 300mL: 17.01.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Zenix, 2 mg/mL, rastvor za infuziju, 300mL: 04.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2021.