

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zenix®, 600 mg, film tablete
INN: linezolid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:
linezolid 600 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Ovalne, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Nozokomijalna pneumonija
- Vanbolnička pneumonija

Lek Zenix je indikovao u terapiji vanbolničke i nozokomijalne pneumonije kod odraslih pacijenata kada je poznato ili se sumnja da je uzrokovana osetljivim Gram-pozitivnim bakterijama. Prilikom utvrđivanja da li lek Zenix predstavlja odgovarajuću terapiju, potrebno je uzeti u obzir rezultate mikrobioloških analiza ili informacije o preovlađujućoj rezistenciji Gram pozitivnih bakterija na antibakterijske lekove (videti odeljak 5.1 za određene mikroorganizme).

Linezolid ne deluje protiv infekcija prouzrokovanih Gram negativnim patogenima. Ako je prisustvo Gram negativnog patogena dokazano ili se na njega sumnja, potrebno je istovremeno započeti specifičnu terapiju protiv Gram negativnih mikroorganizama.

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

Lek Zenix je indikovao u terapiji komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva kod odraslih **samo** kada je mikrobiološkom analizom utvrđeno da je infekcija prouzrokovana osetljivim Gram pozitivnim bakterijama.

Linezolid ne deluje protiv infekcija prouzrokovanih Gram negativnim patogenima. Linezolid treba primenjivati samo kod pacijenata sa komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva sa poznatom ili mogućom ko-infekcijom sa Gram negativnim mikroorganizmima ako nisu dostupne druge terapijske mogućnosti (videti odeljak 4.4). U takvim slučajevima terapija protiv Gram negativnih mikroorganizama mora biti istovremeno započeta.

Terapiju linezolidom treba započeti isključivo u bolničkim uslovima i nakon konsultacije sa odgovarajućim lekarom specijalistom (mikrobiologom ili infektologom).

Treba uzeti u obzir zvanične vodiče o odgovarajućoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kao početna terapija se mogu koristiti i lek Zenix, rastvor za infuziju i lek Zenix, film tablete. Pacijenti koji terapiju započnu sa parenteralnom formulacijom mogu biti prebačeni na oralnu formulaciju kada je to klinički indikovano. U tim okolnostima prilagođavanje doze nije potrebno, pošto bioraspoloživost linezolida nakon oralne primene iznosi oko 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje terapije kod odraslih

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

Sledeće preporuke u pogledu trajanja terapije odražavaju praksu korišćenu u kliničkim ispitivanjima. Kraći terapijski režimi mogu biti pogodni za neke vrste infekcija, ali oni nisu procenjivani u kliničkim ispitivanjima.

Maksimalno trajanje terapije iznosi 28 dana. Nije utvrđena 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 lekom Zenix, film tablete, prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Doziranje i trajanje terapije lekom Zenix, film tablete.

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

Bezbednost i efikasnost primene linezolida kod dece (uzrasta <18 godina) nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su prikazani 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.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.4. i 5.2.).

Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min)

Nije potrebno prilagođavanje doze. Imajući u vidu da 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 u slučajevima kada očekivana korist premašuje teorijski rizik.

Pošto se oko 30% doze linezolida ukloni tokom 3 sata hemodijalize, kod pacijenata na hemodijalizi linezolid treba davati posle dijalize. Primarni metaboliti se u određenoj meri uklanjaju hemodijalizom, ali koncentracije ovih metabolita su i dalje značajno veće nakon dijalize u odnosu na koncentracije izmerene kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom.

Zbog toga, linezolid treba da se primenjuje uz poseban oprez kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom koji su na hemodijalizi i samo kada se smatra da očekivana korist premašuje teorijski rizik.

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, postoji ograničen broj podataka o primeni linezolida kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, te se njegova primena preporučuje samo onda kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Oralna primena.

Preporučena doza linezolida se daje oralnim putem dva puta dnevno. Film tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Linezolid ne treba primenjivati kod pacijenata koji uzimaju lekove koji inhibiraju monoaminoooksidazu A ili B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid) ili su ih uzimali u toku poslednje dve nedelje.

Ako ne postoji mogućnost stalnog praćenja i merenja krvnog pritiska, linezolid ne treba davati pacijentima sa sledećim kliničkim stanjima ili pacijentima koji istovremeno primaju sledeće vrste lekova:

- Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, feohromocitomom, karcinoidnim tumorom, tireotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije.
- Pacijenti koji uzimaju neki od sledećih lekova: inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (videti odeljak 4.4), triciklične antidepresive, agoniste 5-HT₁ serotoninskih receptora (triptane), simpatikomimetičke supstance sa direktnim ili indirektnim delovanjem (uključujući adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazopresivne supstance (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergičke supstance (npr. dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci dobijeni 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 (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mijelosupresija

Mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju) je prijavljena kod pacijenata koji su primali linezolid. U slučajevima sa poznatim ishodom, hematološki parametri su se nakon prestanka davanja linezolida vratili na vrednosti pre početka terapije. Izgleda da se rizik od mijelosupresije povećava sa dužinom trajanja terapije. Stariji pacijenti na terapiji linezolidom mogu imati veći rizik od nastanka krvnih diskrazija u odnosu na mlađe pacijente. Trombocitopenija se može češće javiti kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, bez obzira na to da li su na dijalizi ili ne, i kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje krvne slike kod pacijenata koji: već imaju anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju; istovremeno primaju lekove koji mogu smanjiti vrednosti hemoglobina ili vrednosti parametara krvne slike ili negativno uticati na broj ili funkciju trombocita; imaju tešku bubrežnu insuficijenciju ili umereno do teško oštećenje funkcije jetre; primaju terapiju duže od 10 - 14 dana. Kod ovih pacijenata linezolid treba da se primenjuje samo ukoliko postoje uslovi za redovno praćenje vrednosti hemoglobina, parametara krvne slike i trombocita.

Ukoliko tokom terapije linezolidom dođe do pojave značajne mijelosupresije, terapiju treba obustaviti, sem kada se proceni da je terapija linezolidom apsolutno neophodna, kada je potrebno intenzivno pratiti krvnu sliku i primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Preporučuje se da se kompletna krvna slika (vrednosti hemoglobina, trombociti i diferencijalna leukocitarna formula) prati jednom nedeljno kod pacijenata na terapiji linezolidom, nezavisno od početnih hematoloških parametara.

U ispitivanjima u okviru tzv. "Programa primene leka iz milosrđa" (*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 u kojima je bila neophodna transfuzija krvi su takođe bili prijavljeni post-marketinški, pri čemu je većina slučajeva bila kod pacijenata koji su primali linezolid duže od 28 dana.

Slučajevi sideroblastne anemije su takođe prijavljeni post-marketinški. Kada je vreme početka bilo poznato, većina pacijenata je primala linezolid duže od 28 dana. Većina pacijenata se delimično ili potpuno oporavila po prestanku uzimanja linezolida, sa ili bez terapije anemije.

Promene u mortalitetu u kliničkoj studiji na pacijentima sa Gram-pozitivnim intravaskularnim infekcijama 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 povezani sa primenom antibiotika

Dijareja i kolitis koji su povezani sa primenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis i dijareju izazvanu bakterijom *Clostridium difficile*, zabeleženi su pri primeni gotovo svih antibiotika, uključujući linezolid, i mogu varirati u ozbiljnosti od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Zbog toga je veoma važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se razvije ozbiljna dijareja u toku ili nakon primene linezolida. Ukoliko se sumnja da su dijareja ili kolitis povezani sa primenom antibiotika ili se to potvrdi, potrebno je prekinuti terapiju antibakterijskim lekovima, uključujući i linezolid, i odmah započeti adekvatne terapijske mere. Lekovi koji usporavaju peristaltiku kontraindikovani su u ovoj situaciji.

Laktatna acidoza

Prijavljena je pojava laktatne acidoze tokom primene linezolida. Pacijenti kod kojih se tokom terapije linezolidom razviju znaci i simptomi metaboličke acidoze (uključujući rekurentnu mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, niske vrednosti bikarbonata ili hiperventilaciju), neophodno je ukazati hitnu medicinsku pomoć. U slučaju pojave laktatne acidoze potrebno je proceniti korist od nastavka terapije linezolidom u odnosu na potencijalne rizike.

Mitohondrijalna disfunkcija

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

Postoje prijave serotoninskog sindroma udruženog sa istovremenom primenom linezolida i serotoninskih lekova, uključujući antidepresive kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI). Zbog toga je istovremena primena linezolida i serotonergičkih lekova kontraindikovana (videti odeljak 4.3) izuzev kada je

to neophodno. U tim slučajevima pacijente treba pažljivo pratiti zbog eventualne pojave znakova i simptoma serotoniniskog sindroma kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i poremećaj koordinacija. 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.

Hiponatrijemija i sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (engl. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion – SIADH)

Hiponatrijemija i/ili SIADH su primećeni kod nekoliko pacijenata tretiranih linezolidom. Preporučeno je redovno praćenje nivoa natrijuma u serumu kod pacijenata koji imaju povećan rizik od hiponatrijemije, kao što su stariji pacijenti ili pacijenti na terapiji lekovima koji snižavaju nivo natrijuma u krvi (npr. tiazidni diuretici kao što je hidrohlorotiazid).

Periferna i optička neuropatija

Kod nekih pacijenata na terapiji lekom Zenix prijavljena je pojava periferne neuropatije, kao i neuropatije optičkog nerva i optičkog neuritisa, koji je u nekim slučajevima progredirao do gubitka vida: ove prijave se primarno odnose na pacijente koji su primali lek duže od maksimalno preporučenih 28 dana.

Pacijente treba upozoriti da prijave svaki simptom poremećaja vida kao što su: promena oštine vida, promena percepcije boja, zamućenje vida ili defekta 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.

Ako se javi periferna ili optička neuropatija, treba razmotriti dalju primenu leka Zenix, uzimajući u obzir potencijalne rizike.

Kod pacijenata koji primaju linezolid istovremeno sa antimikobakterijskim lekovima protiv tuberkuloze, ili su nedavno uzimali ove lekove, postoji povećan rizik od razvoja neuropatija.

Konvulzije

Prijavljena je pojava konvulzija kod pacijenata na terapiji lekom Zenix. U većini ovih slučajeva u pitanju su bili pacijenti koji su ranije imali napade ili koji imaju faktore rizika za njihov nastanak. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu o prethodnoj pojavi konvulzija.

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilan, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO), međutim, doze koje se koriste za antibakterijsku terapiju ne izazivaju antidepresivni efekat. Postoji ograničeni broj podataka o bezbednosti primene linezolida kod pacijenata sa oboljenjima i/ili istovremenom terapijom koji mogu dovesti do rizika od MAO inhibicije. 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 odeljke 4.3 i 4.5).

Primena sa namirnicama bogatim tiraminom

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

Superinfekcija

Efekti terapije linezolidom na normalnu bakterijsku floru nisu procenjivani tokom kliničkih ispitivanja.

Primena antibiotika može ponekad da izazove prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama. U toku kliničkih ispitivanja, kod oko 3% pacijenata koji su primali preporučene doze linezolida se javila kandidijaza povezana sa primenom leka. Ukoliko se tokom terapije javi superinfekcija potrebno je preduzeti odgovarajuće mere.

Posebne populacije

Linezolid treba koristiti sa naročitim oprezom kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom i samo onda kada očekivana korist premašuje teorijski rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Upotreba linezolida kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre se preporučuje samo kada očekivana korist premašuje teorijski rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje plodnosti

Linezolid je reverzibilno smanjivao plodnost i indukovao nepravilnu morfologiju sperme kod odraslih mušjaka 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

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost linezolida kada se primenjuje duže od 28 dana.

Kontrolisana klinička ispitivanja nisu uključivala pacijente sa dijabetesnim lezijama stopala, dekubitusom ili ishemijskim lezijama, teškim opekotinama ili gangrenom. Zbog toga je iskustvo u primeni linezolida u terapiji ovih stanja ograničeno.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (MAO). Postoji vrlo ograničen broj podataka iz studija interakcija, kao i o bezbednosti primene linezolida kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji drugim lekovima koji mogu dovesti do rizika od MAO inhibicije. 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 povećanja krvnog pritiska

Kod normotenzivnih zdravih dobrovoljaca linezolid je pojačao porast krvnog pritiska izazvan pseudoefedrinom i fenilpropanolamin-hidrohloridom. Istovremena primena linezolida sa pseudoefedrinom ili fenilpropanolaminom je dovela do prosečnog povećanja u sistolnom krvnom pritisku od 30-40 mm Hg, u poređenju sa povećanjem od 11-15 mm Hg prilikom primene samo linezolida, 14-18 mm Hg 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 deksstrometorfana je ispitivana na zdravim dobrovoljcima. Ispitanici su primili deksstrometorfan (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, dijforeza i hiperpireksija) kod normalnih ispitanika koji su primali linezolid i deksstrometorfan.

Postmarketinško iskustvo: prijavljen je jedan slučaj sličan serotoninskom sindromu kod pacijenta koji je primao linezolid i deksstrometorfan; 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 zabeležen značajan presorni efekat kod ispitanika koji su istovremeno primali linezolid i manje od 100 mg tiramina. Ovo ukazuje da je dovoljno izbegavati unos prekomernih količina hrane i pića koja sadrže visok nivo tiramina (npr. zreli sir, ekstrakt kvasca, nedestilovana alkoholna pića i proizvodi od fermentisanog sojinog zrna poput soja sosa).

Lekovi koji se metabolišu putem citohroma P450

Nije nađeno da se linezolid metaboliše putem enzimskog sistema citohroma P450 (CYP) i da inhibira neku od klinički značajnih humanih CYP izoformi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Slično, linezolid ne indukuje P450 izoenzime kod pacova. Zbog toga se ne očekuju interakcije linezolida i lekova koji indukuju CYP450 enzime.

Rifampicin

Efekat rifampicina na farmakokinetiku linezolida je ispitivan kod šesnaest zdravih odraslih dobrovoljaca muškog pola koji su primali linezolid u dozi od 600 mg 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} 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

Prilikom dodavanja varfarina terapiji linezolidom nakon postizanja ravnotežnog stanja, došlo je (kod istovremene primene) do smanjenja srednje maksimalne vrednosti INR (engl. *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 dovoljan broj podataka o primeni linezolida kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost linezolida (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude postoji.

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

Dojenje

Podaci dobijeni na životinjama ukazuju da se linezolid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko, zbog čega dojenje treba prekinuti pre započinjanja i u toku primene leka.

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 o mogućoj pojavi vrtoglavice ili poremećaja vida (kao što je opisano u odeljcima 4.4 i 4.8) pri primeni linezolida i treba ih savetovati da ne voze niti rukuju mašinama ukoliko 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. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva bila su dijareja (8,9%), mučnina (6,9%), povraćanje (4,3%) i glavobolja (4,2%).

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 dostupnih podataka).

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

Klasa organskog sistema	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>	kandidijaza oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	kolitis povezan sa primenom antibiotika, uključujući pseudo- membranozni kolitis*, vaginitis			
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	trombocitopenija*, anemija*†	pancitopenija*, leukopenija*, neutropenija, eozinofilija	sideroblastna anemija*		mijelosupresija*,
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			anafilaksa		
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		hiponatremija	laktatna acidoza*		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nesanica				
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, poremećaj ukusa (metalni ukus), vrtoglavica	konvulzije*, periferna neuropatija*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**,
<i>Poremećaji oka</i>		optička neuropatija*, zamućenje vida*	defekt vidnog polja*		optički neuritis*, gubitak vida*, promene u oštrini vida*, promene u raspoznavanju boja*
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		tinitus			
<i>Kardiološki poremećaji</i>		aritmija (tahikardija)			
<i>Vaskularni poremećaji</i>	hipertenzija	prolazni ishemijski napadi, flebitis, tromboflebitis			
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizovan ili generalizovan bol u abdominalnu konstipacija,	pankreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suva usta, glositis, neformirana	promena u prebojenosti površine zuba		

	dispepsija	stolica, stomatitis, promena boje ili poremećaj funkcije jezika			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	promenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre, povećan AST, ALT, alkalna fosfataza	povećan ukupni bilirubin			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	pruritus, osip	angioedem, urtikarija, dermatitis, bulozni dermatitis, dijaforeza	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson-ov sindrom, hipersenzitivni vaskulitis		alopecija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	povećan azot u krvi (BUN)	insuficijencija bubrega, povećane vrednosti kreatinina, poliurija			
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		vulvovaginalni poremećaji			
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	groznica, lokalizovani bol	jeza, zamor, bol na mestu primene injekcije, pojačana žeđ			
<i>Ispitivanja</i>	<u>Biohemija:</u> povećan LDH, kreatin kinaza, lipaza, amilaza ili glukoza koja nije merena u gladovanju; smanjeni ukupni proteini, albumin, natrijum ili kalcijum; povećani ili smanjeni kalijum ili bikarbonati. <u>Hematologija:</u> povećan broj neutrofila ili eozinofila; smanjen hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita; povećan ili smanjen broj trombocita ili leukocita.	<u>Biohemija:</u> povećan natrijum ili kalcijum; smanjena vrednost glukoze koja nije merena u gladovanju; povećani ili smanjeni hloridi <u>Hematologija:</u> povećan broj retikulocita, smanjen broj neutrofila			

- * videti odeljak 4.4
- ** videti odeljke 4.3 i 4.5
- † videti ispod

Sledeće neželjene reakcije na linezolid su procenjene kao ozbiljne u retkim slučajevima: lokalizovani abdominalni bol, prolazni ishemični ataci i hipertenzija.

† U kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je linezolid primenjivan do 28 dana, 2% pacijenata je prijavilo anemiju. U okviru Programa primene “leka iz milosrđa” (engl. *compassionate use*) kod pacijenata sa životno ugrožavajućim infekcijama i prisutnim komorbiditetima, procenat pacijenata koji su primali linezolid $\leq$ 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 $\leq$ 28 dana i 15% (8/53) kod onih lečenih > 28 dana.

Pedijatrijska populacija

Podaci o bezbednosti primene leka iz kliničkih studija koje su uključile više od 500 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta do 17 godina) ne ukazuju da se bezbednosni profil linezolida za pedijatrijske pacijente razlikuje u odnosu na 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.
Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Međutim, sledeće informacije mogu biti korisne:

Savetuje se simptomatska terapija zajedno sa održavanjem 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.

Znaci toksičnosti kod pacova, nakon primene doze linezolida od 3000 mg/kg/dan, bili su smanjena aktivnosti i ataksija, dok se kod pasa, nakon primene doze od 2000 mg/kg/dan, javilo povraćanje i drhtavica.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antibakterijski lekovi.

ATC šifra: J01XX08

Opšte osobine

Linezolid je sintetski antibakterijski lek koji pripada novoj klasi antimikrobnih lekova, koji se nazivaju oksazolidinoni. *In vitro* deluje protiv aerobnih Gram pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibiše sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma dejstva. Specifično, on se vezuje za deo na bakterijskom ribozomu (23S deo 50S subjedinice) i sprečava formiranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa koji je neophodna komponenta procesa translacije.

Postantibiotski efekat linezolida (PAE) u *in vitro* uslovima za *Staphylococcus aureus* iznosi oko 2 sata. 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 i rezistentne > 4 mg/L.
- za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*): osetljive ≤ 2 mg/L i 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.

Kategorija
<u>Osetljivi organizmi</u> Gram-pozitivni aerobi: <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 Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Rezistentni organizmi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

*Klinička efikasnost je pokazana za osetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama.

Iako linezolid pokazuje izvesnu *in vitro* aktivnost protiv vrsta *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, nema dovoljno podataka o kliničkoj efikasnosti.

Rezistencija

Ukrštena rezistencija

Mehanizam dejstva linezolida se razlikuje od onih kod drugih vrsta antibiotika. *In vitro* studije sa kliničkim izolatima (uključujući meticilin-rezistentne stafilokoke, vankomicin rezistentne enterokoke i streptokoke rezistentne na penicilin i eritromicin) pokazuju da je linezolid obično aktivan protiv organizama koji su rezistentni na jednu ili više klasa antimikrobnih agenasa.

Rezistencija na linezolid je povezana sa tačkastim (genskim) mutacijama 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.

Informacije iz kliničkih ispitivanja

Studije u pedijatrijskoj populaciji:

U jednom otvorenom ispitivanju kod dece od rođenja do 11 godina, efikasnost linezolida (10 mg/kg svakih 8h) poređena je sa efikasnošću vankomicina (10-15 mg/kg svakih 6-24h) u lečenju infekcija kod kojih postoji sumnja na ili potvrđena infekcija rezistentnim Gram pozitivnim patogenima (uključujući bolničku pneumoniju, komplikovane infekcije kože i potkožnog tkiva, bakterijemiju povezanu sa upotrebom katetera, bakterijemiju nepoznatog porekla 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

Lek Zenix sadrži kao aktivnu supstancu linezolid koja se metaboliše u neaktivne derivate.

Resorpcija

Linezolid se brzo i ekstenzivno resorbuje nakon oralnog doziranja. Maksimalne koncentracije u plazmi postiže u roku od 2 sata od doziranja. Apsolutna oralna biološka raspoloživost linezolida (oralno i intravensko doziranje u ukrštenoj studiji) je potpuna (oko 100%). Hrana ne utiče značajno na resorpciju i resorpcija iz oralne suspenzije je slična onoj postignutoj iz film tableta.

C_{max} i C_{min} linezolida u plazmi (srednja vrednost i [SD]) u ravnotežnom stanju nakon intravenske primene doze od 600 mg dva puta dnevno su 15,1 [2,5]mg/L za C_{max} , odnosno 3,68 [2,68] mg/L za C_{min} .

U drugom ispitivanju nakon oralnog davanja 600 mg dva puta dnevno do ravnotežnog stanja, utvrđeno je da je C_{max} iznosila 21,2 [5,8] mg/L, a C_{min} 6,15 [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 dobrovoljcima, nakon višestrukog doziranja linezolida kod ograničenog broja osoba, koncentracije linezolida su bile izmerene u raznim telesnim tečnostima. Odnos koncentracije linezolida u pljuvački i u plazmi iznosio je 1,2:1,0, a odnos u znoju i u plazmi iznosio je 0,55:1,0. Odnos koncentracije linezolida u epitelijalnoj tečnosti i u plazmi iznosi 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.

Metabolizam

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 hidroksietilglicina (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

Pacijenti sa oštećenjem 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.

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

Klinički značaj ovih opažanja nije utvrđen pošto su trenutno dostupni ograničeni podaci o bezbednosti (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Ograničeni podaci ukazuju da farmakokinetika linezolida, 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, pošto se linezolid metaboliše neenzimskim procesom, 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 je dovela do izloženosti 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 slična onoj kod odraslih nakon 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 šantom koji su primili linezolid u dozi od 10 mg/kg na svakih 12 ili 8 sati, izmerene su različite koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tečnosti, kako nakon pojedinačne, 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.

Osobe starije životne dobi

Farmakokinetika linezolida nije značajno promenjena kod pacijenata starijih od 65 godina.

Osobe ženskog pola

Žene imaju nešto niži volumen distribucije od muškaraca i srednji klirens je smanjen za oko 20%, korigovan u odnosu na telesnu masu. Koncentracije leka u plazmi su veće kod žena i ovo delom može biti objašnjeno 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 je smanjio plodnost i reproduktivne sposobnosti mužjaka pacova pri koncentracijama izlaganja približno jednakim onim koji se očekuju kod ljudi. Ovi efekti su bili reverzibilni kod polno zrelih životinja. Međutim, ovi efekti nisu bili reverzibilni kod mladih životinja kojima je davan linezolid tokom gotovo celog perioda polnog sazrevanja. Zabeležena je promenjena morfologija sperme u testisu odraslih mužjaka pacova i hipertrofija i hiperplazija epitelnih ćelija u epididimisu. Pokazano je da je linezolid uticao na sazrevanje spermatozoida pacova. Dodavanje testosterona nije uticalo na efekte na plodnost uzrokovanu linezolidom. Hipertrofija epididimisa nije uočena kod pasa koji su dobijali linezolid tokom 1 meseca, iako su promene u težini prostate, testisa i epididimisa bile očigledne.

Studije reproduktivne toksičnosti na miševima i pacovima nisu pokazale teratogeni efekat linezolida u koncentracijama 4 puta većim (kod miševa), odnosno ekvivalentnim (kod pacova) koncentracijama koje se očekuju kod ljudi. Iste koncentracije linezolida su kod miševa prouzrokovale toksičnost kod majki i bile su povezane sa smrću embriona uključujući gubitak kompletnog legla, smanjenu telesnu masu fetusa i pogoršanje normalne genetske predispozicije ka varijacijama sternuma u soju miševa. Kod pacova je primećena blaga toksičnost kod majki pri izloženosti dozama manjim od klinički očekivanih. Zabeležena je blaga fetotoksičnost, koja se ogledala u smanjenoj telesnoj masi fetusa, smanjenoj osifikaciji dela grudne kosti, smanjenom preživljavanju mladunaca i blagom odlaganju sazrevanja. Kada su sparivani, 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 više od onih u maternalnoj plazmi.

Linezolid je doveo do reverzibilne mijelosupresije kod pacova i pasa.

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 mušjaka 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 mušjaka 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

Jezgro tablete:

- Celuloza mikrokristalna, silikonizovana
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Celuloza mikrokristalna
- Povidon K 90
- Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza 6 cp
- Propilenglikol
- Titan-dioksid E 171 C.I.77891
- Talk

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Gotov lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je neprovidni beli PVC/PVdC-aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000454486 2023

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

Datum prve dozvole: 11.09.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.