

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

ZENIX, 2 mg/ml, rastvor za infuziju
INN: linezolid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za infuziju sadrži:
linezolid 2 mg
Lijek sadrži glukozu i natrijum.
Za pomoćne materije vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.
Bistar, bezbojan do žuto-braonkasti rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nozokomijalna pneumonija
Vanbolnička pneumonija

ZENIX je indikovano kod odraslih za liječenje vanbolničke pneumonije i nozokomijalne pneumonije ako je utvrđeno ili se sumnja da je uzrokovana Gram pozitivnom osjetljivom bakterijom. Prilikom određivanja da li je ZENIX odgovarajući lijek, treba uzeti u obzir rezultate mikrobioloških testova ili informacije o rasprostranjenosti rezistentnosti na antibakterijske lijekove među Gram pozitivnim bakterijama (u dijelu 5.1 su navedeni odgovarajući organizmi).

Linezolid ne djeluje protiv infekcija koje izazivaju Gram negativni patogeni. Treba odmah započeti specifičnu terapiju protiv Gram negativnih organizama ukoliko se utvrdi ili sumnja na prisustvo Gram negativnog patogena.

Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva (vidjeti dio 4.4)

ZENIX je indikovano kod odraslih za liječenje komplikovanih infekcija kože i mekog tkiva samo ukoliko je mikrobiološkim testiranjem utvrđeno da infekciju izaziva osjetljiva Gram pozitivna bakterija.

Linezolid ne djeluje protiv infekcija koje izazivaju Gram negativni patogeni. Linezolid se smije primjenjivati kod pacijenata sa komplikovanim infekcijama kože i mekog tkiva samo ako su te infekcije u utvrđenoj ili mogućoj koinfekciji sa Gram negativnim organizmima i ako ne postoje druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.4). U ovim okolnostima mora se istovremeno započeti terapija protiv Gram negativnih organizama.

Linezolid se može primjenjivati samo u bolničkim uslovima i nakon konsultacija sa relevantnim specijalistom kao što je mikrobiolog ili specijalista za zarazne bolesti.

Treba vidjeti zvanični vodič koji se odnosi na odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kao inicijalna terapija, mogu se koristiti ZENIX rastvor za infuziju ili film tablete. Pacijenti koji liječenje započnu na parenteralnoj formulaciji mogu preći na tablete kad je to klinički indikovano. U tim okolnostima nije neophodno prilagođavanje doze, pošto linezolid ima oralnu bioraspodjelivost od oko 100%.

Preporučeno doziranje i trajanje liječenja kod odraslih

Trajanje liječenja zavisi od patogena, mjesta infekcije i ozbiljnosti infekcije, kao i od kliničkog odgovora pacijenta.

Slijedeće preporuke trajanja terapije su odraz onih koje su korišćene u kliničkim ispitivanjima. Kraće terapije su možda pogodnije za neke vrste infekcija, ali se klinička ispitivanja nisu njima bavila.

Maksimalno trajanje liječenja je 28 dana. Za liječenje koje traje duže od 28 dana bezbjednost i efikasnost linezolidu nisu utvrđeni (vidjeti dio 4.4).

Za liječenje infekcija praćenih istovremenom pojavom bakterijemije nije neophodno povećanje preporučene doze ili trajanja liječenja.

Preporučene doze za ZENIX rastvor za infuziju i za tablete su identične i iznose:

Infekcija	Doziranje	Trajanje liječenja
Nozokomijalna pneumonija	600 mg dvaput dnevno	10-14 uzastopnih dana

Vanbolnička pneumonija		
Komplikovane infekcije kože i mekog tkiva	600 mg dvaput dnevno	

Pedijatrijska populacija:

Dostupni podaci o bezbjednosti i efikasnosti linezolida kod djece i adolescenata (< 18 godina starosti) nisu dovoljni da bi se utvrdile preporučene doze (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Zbog toga se primjena linezolida u ovoj starosnoj grupi ne preporučuje sve dok ne bude bilo dostupno više podataka.

Pacijenti starije dobi:

Nije neophodno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom:

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

Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom ($CL_{CR} < 30$ ml/min):

Nije neophodno prilagođavanje doze. Zbog neutvrđenog kliničkog značaja većeg izlaganja (većeg i do 10 puta) dva primarna metabolita linezolida kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom kod ovih pacijenata linezolid treba primjenjivati uz posebne mjere opreza i samo ukoliko je očekivana korist veća od teorijskog rizika.

Pošto se oko 30% doze linezolida uklanja tokom tri sata hemodijalize, linezolid kod pacijenata koji započinju ovu terapiju treba davati nakon dijalize. Primarni metaboliti linezolida se djelimično uklanjaju hemodijalizom, ali su koncentracije ovih metabolita nakon dijalize i dalje prilično više od onih koje su uočene kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom.

Zbog toga, kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom koji su na dijalizi linezolid treba primjenjivati uz posebne mjere opreza i samo ukoliko je očekivana korist veća od teorijskog rizika.

Do danas ne postoje empirijski podaci o primjeni linezolida kod pacijenata na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) ili metodama liječenja insuficijencije burega koje se razlikuju od hemodijalize.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre:

Nije neophodno prilagođavanje doze. Klinički podaci su ograničeni, pa se kod ovih pacijenata primjena linezolida preporučuje uz posebne mjere opreza i samo ukoliko je očekivana korist veća od teorijskog rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene:

Preporučenu dozu linezolida treba primjeniti intravenski dva puta dnevno.

Način primjene: Intravenski.

Rastvor za infuziju treba primjenjivati u trajanju od 30 do 120 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na linezolid ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Linezolid ne treba primjenjivati kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji inhibiraju monoamin oksidaze A ili B (fenelzin, isokarboksazid, selegilin, moklobemid) ili u roku od dvije nedjelje nakon uzimanja nekog od tih lijekova.

Osim u slučaju da postoje uslovi za pažljivi nadzor i praćenje krvnog pritiska, linezolid ne treba davati pacijentima sa slijedećim kliničkim stanjima ili koji istovremeno primaju slijedeće lijekove:

- Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, feohromocitomom, karcinoidom, tirotoksikozom, bipolarnom depresijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije.
- Pacijenti koji uzimaju neki od slijedećih lijekova: inhibitore reapsorpcije serotonina (vidjeti dio 4.4), triciklične antidepresive, agoniste serotonin 5-HT₁ receptora (triptani), simpatomimetici koji djeluju direktno i indirektno (uključujući adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazopresivni lijekovi (npr. epinefrin, norepinefrin), dopaminergički lijekovi (npr. dopamin, dobutamin), petidin ili buspiron.

Podaci na životinjama ukazuju da linezolid i njegovi metaboliti prelaze u mlijeko dojilja. Prema tome, uoči i tokom primjene linezolida treba prestati sa dojenjem (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Mijelosupresija

Kod pacijenata koji su primali linezolid, primjećena je mijelosupresija (uključujući anemiju, leukopeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju). Tamo gdje je ishod poznat, nakon što je terapija linezolidom prekinuta, navedeni hematološki parametri su porasli i dostigli nivoa prije liječenja. Rizik pojave ovih reakcija izgleda ima veze sa trajanjem liječenja. Pacijenti starije dobi liječeni linezolidom mogu biti izloženi većem riziku pojave diskrazija krvi nego mlađi pacijenti. Trombocitopenija je češća kod pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom nezavisno od toga da li su na dijalizi. Zbog toga se pažljivi nadzor krvne slike preporučuje pacijentima koji: imaju od ranije postojeću anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju; istovremeno primaju lijekove koji mogu da snize nivoa hemoglobina, smanje broj ćelija u krvi ili negativno djeluju na broj ili funkciju trombocita; imaju tešku bubrežnu insuficijenciju ili su na terapiji duže od 10-14 dana. Linezolid takvim pacijentima treba davati samo onda, kada je moguće praćenje nivoa hemoglobina, krvne slike ili broja trombocita.

Ako tokom terapije linezolidom dođe do značajne mijelosupresije, liječenje treba prekinuti osim u slučaju da je apsolutno neophodno nastaviti dalje sa terapijom, a u tom slučaju treba primjeniti intenzivno praćenje krvne slike i odgovarajuće strategije liječenja.

Pored toga, preporučuje se nedjeljno praćenje ukupnog broja ćelija (uključujući nivoa hemoglobina, trombocita i ukupni i diferencijalni broj leukocita) kod pacijenata koji primaju linezolid bez obzira na početnu krvnu sliku.

Veća učestalost ozbiljne anemije je prijavljena kod pacijenata koji su linezolid primali duže od maksimalno preporučenog perioda od 28 dana. Ovim pacijentima je češće bila neophodna transfuzija krvi. Slučajevi anemije sa neophodnom transfuzijom krvi su prijavljeni i nakon uvođenja lijeka na tržište, pri čemu je više takvih slučajeva bilo kod pacijenata koji su terapiju linezolidom primali duže od 28 dana.

Nakon pojave lijeka na tržištu prijavljeni su slučajevi sideroblastične anemije. Tamo gdje je bilo poznato vrijeme pojave većina pacijenata je terapiju linezolidom primala duže od 28 dana. Većina pacijenata se potpuno ili djelimično oporavila nakon prekida terapije linezolidom bilo sa ili bez liječenja njihove anemije.

Neravnoteža mortaliteta u kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa Gram pozitivnim infekcijama krvotoka koje se odnose na kateter

Povećana smrtnost je uočena kod pacijenata liječenih linezolidom, u vezi sa vankomicinom/dikloksacilinom/oksacilinom, u otvorenoj studiji kod ozbiljno bolesnih pacijenata sa intravaskularnim infekcijama koje se odnose na kateter [78/363 (21.5%) prema 58/363 (16.0%)]. Glavni faktor koji je uticao na stopu smrtnosti je bio status Gram pozitivnih infekcija na početku. Mortalitet je bio sličan kod pacijenata sa infekcijama koje su u potpunosti izazvali Gram pozitivni organizmi (izgledi 0.96; 95% interval pouzdanosti 0.58-1.59), ali su bili značajno veći ($p=0.0162$) u grupi sa linezolidom kod pacijenata sa drugim patogenom ili bez patogena na početku (izgledi 2.48; 95% interval pouzdanosti 1.38-4.46). Najveća neravnoteža se dogodila tokom liječenja i u periodu od 7 dana nakon prestanka uzimanja ispitivanog lijeka. Više pacijenata je u grupi sa linezolidom dobilo Gram negativne patogene tokom ispitivanja i umrlo od infekcije koju su izazvali Gram negativni patogeni i polimikrobne infekcije. Zbog toga, prilikom liječenja komplikovanih infekcija kože i mekog tkiva linezolid treba kod pacijenata sa utvrđenim ili mogućim udruženim infekcijama Gram negativnim organizmima koristiti samo u slučaju da ne postoje druge metode liječenja (vidjeti dio 4.1). U ovom okolnostima istovremeno treba započeti terapiju protiv Gram negativnih organizama.

Proliv i kolitis kao posljedica primjene antibiotika

Proliv i kolitis koji su posljedica primjene antibiotika (uključujući pseudomembranski kolitis i proliv izazvan bakterijom *Clostridium difficile*) prijavljeni su kao posljedica primjene skoro svih antibiotika uključujući linezolid; po ozbiljnosti mogu da variraju od blagog proliva do kolitisa koji je fatalan. Prema tome, ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih se tokom ili nakon primjene linezolida javi ozbiljan proliv. Ako se sumnja ili dođe do potvrde proliva ili kolitisa kao posljedice primjene antibiotika liječenje antibioticima uključujući i linezolidom treba prekinuti i odmah primjeniti odgovarajuće terapijske mjere. U ovoj situaciji su kontraindikovani lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je prijavljena kao posljedica primjene linezolida. Pacijenti kod kojih se tokom primjene linezolida javi znakovi i simptomi metaboličke acidoze uključujući rekurentnu mučninu ili povraćanje, bol u abdomenu, nizak nivo bikarbonata ili hiperventilacija trebalo bi odmah da se obrate ljekaru. Ukoliko dođe do laktatne acidoze treba procijeniti koristi i rizike od dalje primjene linezolida.

Mitohondrijalna disfunkcija

Linezolid inhibira sintezu mitohondrijskih proteina. Neželjene reakcije, kao što su laktatna acidoza, anemija i neuropatija (optička i periferna), moguće su kao posljedica ove inhibicije; ovi događaji su češći ukoliko se lijek koristi duže od 28 dana.

Serotoninski sindrom

Prijavljeni su povremeni spontani slučajevi serotoninskog sindroma kao posljedice istovremene primjene linezolida i serotoninergičkih lijekova uključujući antidepresive kao što su inhibitori selektivne reapsorpcije serotoninina (SSRI). Istovremena primjena linezolida i serotoninergičkih lijekova je zbog toga kontraindikovana (vidjeti dio 4.3) osim u slučaju da je od presudnog značaja da se linezolid i serotoninergički lijekovi daju istovremeno. U tim slučajevima pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma serotoninskog sindroma kao što su kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija i nekoordinacija. Ukoliko dođe do pojave znakova i simptoma, ljekari bi trebalo da prekinu terapiju sa jednim ili oba lijeka; ukoliko se prekine istovremena terapija serotoninergičkim lijekom mogući su simptomi prekida terapije.

Periferna i optička neuropatija

Periferna neuropatija, kao i optička neuropatija i optički neuritis koji se ponekad pojačava do gubitka vida, prijavljeni su kod pacijenata liječenih lijekom ZENIX; ovi slučajevi su uglavnom prijavljeni kod pacijenata koji su liječeni duže od preporučenih 28 dana.

Pacijentima treba preporučiti da prijavljuju simptome otežanog vida, kao što su promjene oštine vida, promjene u raspoznavanju boja, nejasan vid ili defekat vidnog polja. U tim slučajevima, preporučuje se hitna evaluacija uz obraćanje oftalmologu ukoliko je to neophodno. Ukoliko pacijenti uzimaju ZENIX duže od predviđenih 28 dana, funkciju njihovog vida treba redovno držati pod nadzorom. Ukoliko dođe do periferne ili optičke neuropatije, treba procijeniti koristi i rizike od dalje primjene lijeka ZENIX.

Ako se linezolid primjenjuje kod pacijenata koji trenutno uzimaju ili su nedavno uzimali antimikobakterijske lijekove za liječenje tuberkuloze može biti povećan rizik pojave neuropatija.

Konvulzije

Kod pacijenata koji su liječeni lijekom ZENIX su prijavljene konvulzije. U većini ovih slučajeva, prijavljeni su raniji slučajevi napada ili faktori rizika za napade. Ukoliko su ranije imali napade, pacijenti bi trebalo da obavijeste svog ljekara.

Inhibitori monoamin oksidaze

Linezolid je reverzibilan, neselektivan inhibitor monoamin oksidaze (MAOI) koji, u dozama za antibakterijsku terapiju, ne djeluje kao antidepresiv. Nema dovoljno podataka iz ispitivanja interakcija lijekova i o bezbjednosti linezolida tokom primjene kod pacijenata koji istovremeno imaju druga stanja i/ili istovremeno primaju više lijekova koji bi mogli da ih izlože riziku od MAO inhibicije. Prema tome, primjena linezolida se ne preporučuje u ovim okolnostima osim u slučaju da je moguće obezbjediti pažljivi nadzor i praćenje pacijenta (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Uzimanje uz hranu bogatu tiraminom

Pacijenti koji primaju linezolid ne bi smjeli da uzimaju velike količine hrane bogate tiraminom (vidjeti dio 4.5).

Superinfekcija

Klinička ispitivanja nisu procjenjivala dejstvo terapije linezolidom na normalnu crijevnu floru.

Primjena antibiotika može povremeno dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama. Na primjer, kod približno 3% pacijenata koji su primali preporučene doze linezolida je tokom kliničkih ispitivanja došlo do pojave kandidijaze kao posljedica primjene lijeka. Ako tokom terapije dođe do superinfekcije, treba preduzeti odgovarajuće mjere.

Posebne populacije

Linezolid treba primjenjivati uz posebne mjere opreza kod pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom, pod uslovom da očekivane koristi premašuju teorijski rizik primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pacijentima sa ozbiljnom insuficijencijom jetre treba davati linezolid samo pod uslovom da očekivane koristi premašuju teorijski primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Smanjena plodnost

Linezolid dovodi do reverzibilnog smanjenja plodnosti i iziva nenormalnu morfologiju sperme kod odraslih mužjaka pacova, pri nivoima izlaganja koji su približno jednaki onima kod ljudi; moguće dejstvo linezolida na reproduktivni sistem muškaraca nije poznato (vidjeti dio 5.3).

Klinička ispitivanja

Bezbjednost i efikasnost primjene linezolida duže od 28 dana nisu utvrđeni. Kontrolisana klinička ispitivanja nisu obuhvatila pacijente sa dijabetičkim lezijama stopala, dekubitusom ili ishemijskim lezijama, teškim opekotinama ili gangrenom. Prema tome, iskustvo iz primjene linezolida u liječenju ovih stanja je nedovoljno.

Pomoćne supstance

Jedan mililitar rastvora sadrži 45,67 mg (tj. 13,7 g/300 ml) glukoze. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili drugim stanjima koja su posljedica netolerancije na glukozu. Jedan ml rastvora sadrži i 0,38 mg (114 mg/300 ml) natrijuma. Sadržaj natrijuma treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na režimu ishrane sa ograničenim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoamin oksidaze

Linezolid je reverzibilan, neselektivan inhibitor monoamin oksidaze (MAOI). Nema dovoljno podataka iz ispitivanja interakcija lijekova i o bezbjednosti linezolida kod pacijenata koji istovremeno primaju više lijekova koji bi mogli da ih izlože riziku od MAO inhibicije. Zbog toga, primjena linezolida se ne preporučuje u ovim okolnostima, osim u slučaju da je moguće obezbjediti pažljivi nadzor i praćenje pacijenta (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Moguće interakcije koje dovode do povišenja krvnog pritiska

Kod normotenzivnih zdravih dobrovoljaca, linezolid je pojačao povišenje krvnog pritiska izazvano dejstvom pseudoefedrina i fenilpropanolamin hidrohlorida. Istovremena primjena linezolida i pseudoefedrina ili fenilpropanolamina je dovela do prosječnog povišenja sistolskog krvnog pritiska od 30-40 mmHg, u poređenju sa povišenjem od 11-15 mmHg ukoliko se primjenjuje samo linezolid, 14-18 mmHg ukoliko se samostalno primjenjuju ili pseudoefedin ili fenilpropanolamin, i 8-11 mmHg sa placebom. Slična ispitivanja kod hipertenzivnih ispitanika nisu rađena. Preporučuje se pažljivo titriranje doza lijekova sa vazopresornim dejstvom, uključujući dopaminergične lijekove, da bi se prilikom istovremene primjene sa linezolidom postigla željena reakcija.

Moguće serotoninergičke interakcije

Potencijalna interakcija lijek-lijek sa deksstrometorfanom je ispitivana kod zdravih dobrovoljaca. Dobrovoljcima je dat deksstrometorfan (dvije doze od 20 mg dato u razmaku od 4h) sa i bez linezolida. Kod zdravih dobrovoljaca koji su primali linezolid i deksstrometorfan nisu primjećene reakcije serotoninskog sindroma (konfuzija, delirijum, nemir, drhtavice, rumenilo, dijforeza, hiperpireksija). Iskustvo poslije pojave na tržištu: u jednom slučaju su prijavljene reakcije koje liče na serotoninski sindrom tokom uzimanja linezolida i deksstrometorfana, a što se riješilo prekidom istovremene primjene dva lijeka.

Tokom kliničke primjene linezolida i serotoninergičkih sredstava, uključujući antidepresive kao što su inhibitori selektivne ponovne resorpcije serotonina (SSRI), prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Zbog toga, iako je istovremena primjena kontraindikovana (vidjeti dio 4.3), u dijelu 4.4. je opisano tretiranje pacijenata za koje je liječenje linezolidom i serotonergičkim lijekovima od presudne važnosti.

Uzimanje uz hranu bogatu tiraminom

Kod pacijenata koji su uzimali linezolid i najviše 100 mg tiramina nije zabilježen značajniji presorni odgovor. Ovo ukazuje na to da je neophodno izbjegavati unos prekomjernih količina hrane i pića sa visokim sadržajem tiramina (npr. zreli sir, ekstrakti kvasca, nedestilovana alkoholna pića i proizvodi od fermentisanog zrna soje kao što je soja sos).

Lijekovi koje metaboliše citohrom P450

Nije primjećeno da linezolid metaboliše sistem enzima citohroma P450 (CYP); linezolid ne inhibira nijedan od klinički značajnih izoenzima humanog CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Na sličan način, linezolid ne indukuje P450 izoenzime kod pacova. Zbog toga se za linezolid ne očekuju interakcije sa lijekovima koje indukuje CYP450.

Rifampicin

Dejstvo rifampicina na farmakokinetiku linezolida je ispitivano na 16 zdravih odraslih muških dobrovoljaca, kojima je dato 600 mg linezolida dvaput dnevno u trajanju od dva i po dana, sa i bez 600 mg rifampicina jednom dnevno u trajanju od 8 dana. Rifampicin je snizio C_{max} i PIK linezolida u prosjeku za 21% [90% CI, 15, 27] i u prosjeku za 32% [90% CI, 27, 37]. Mehanizam ove interakcije i njen klinički značaj nisu poznati.

Varfarin

Kad je varfarin dodat terapiji linezolidom u ravnotežnom stanju, došlo je do redukcije prosječnog maksimalnog INR od 10% u istovremenoj primjeni uz redukciju PIK INR od 5%. Nema dovoljno podataka kod pacijenata koji su primali varfarin i linezolid da bi se procijenio klinički značaj ovih nalaza, ukoliko on uopšte postoji.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

O primjeni linezolida kod trudnica ne postoje odgovarajući podaci. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoji rizik i za ljude.

Linezolid se ne smije koristiti tokom trudnoće osim u slučaju da je zaista neophodno odnosno samo ako su koristi veće od teorijskog rizika.

Dojenje

Podaci iz testiranja na životinjama ukazuju da linezolid i njegovi metaboliti prelaze u mlijeko dojilja. Prema tome, uoči i tokom primjene treba prestati sa dojenjem.

Plodnost

U ispitivanju na životinjama linezolid je izazivao smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama

Pacijenti treba da znaju da tokom primjene linezolida postoji mogućnost pojave vrtoglavice ili simptoma slabovidosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ukoliko se neki od ovih simptoma pojavi, pacijenti ne bi smjeli da voze ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U slijedećoj tabeli naveden je spisak neželjenih dejstva na lijek sa učestalošću zasnovanom na podacima o uzročnosti iz kliničkih studija koje su obuhvatile više od 2000 odraslih pacijenata koji su u periodu od najviše 28 dana primali preporučene doze linezolida.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva bila su proliv (8,4%), glavobolja (6,5%), mučnina (6,3%) i povraćanje (4,0%).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva na primjenu lijeka koje su dovele do prekida terapije su bile glavobolja, proliv, mučnina i povraćanje. Oko 3% pacijenata je prekinulo terapiju zato što su imali neželjena dejstva kao posljedicu primjene lijeka.

Dodatne neželjene reakcije, dobijene nakon pojave lijeka na tržištu, su uključene u tabelu u kategoriju učestalosti 'Nepoznato' obzirom na to da se učestalost ne može utvrditi na osnovu dostupnih podataka.

Slijedeća neželjena dejstva su primjećena i prijavljena tokom liječenja linezolidom sa slijedećim učestalostima: Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetko ($< 1/10000$); nije poznato (učestalost se ne može utvrditi na osnovu dostupnih podataka):

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)	Veoma rijetko ($< 1/10,000$)	Nije poznato (ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i zaraze	kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, gljivične infekcije	vaginitis	kolitis kao posljedica primjene antibiotika uključujući pseudomembranski kolitis*		

Poremećaji krvotoka i limfnog sistema	anemija*†	leukopenija*, neutropenija, trombocitopenija* eozinofilija	pancitopenija*		mijelosupresija* sideroblastična anemija*
Poremećaji imunog sistema					anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiponatremija			laktatna acidoza*
Psijatrijski poremećaji	nesanica				
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, poremećaj ukusa (metalni okus u ustima), vrtoglavica	konvulzije*, hipoestezija, parestezija			serotoninski sindrom**, periferna neuropatija*
Poremećaji oka		nejasan vid *	promjene u vidnom polju *		optička neuropatija*, optički neuritis*, gubitak vida*, promjena oštine vida*, promjena boje vida*
Poremećaji uva i lavirinta		tinitus			
Srčani poremećaji		aritmija (tahikardija)			
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	privremeni ishemijski napadi, flebitis, tromboflebitis			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizovani ili opšti bol u abdomenu, zatvor, dispepsija	pankreatitis, gastritis, naduvenost abdomena, suva usta, glositis, tečna stolica, stomatitis, promjena boje i poremećaji jezika	površinska promjena boje zuba		
Hepatobilijarni poremećaji	abnormalni test funkcije jetre; povećani AST, ALT ili alkalna fosfataza	povišeni ukupni bilirubin			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrab, osip	koprivnjača, dermatitis, dijforeza			bulozni poremećaji, kao što su oni koji su opisani kao Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična

					nekroliza epiderma, angioedem, alopecija
Bubrežni i urinarni poremećaji	Povišen BUN	insuficijencija bubrega, povišeni kreatinin, poliurija			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke		Vulvovaginalni poremećaj			
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	groznica, lokalizovani bol	drhtavica, zamor, bol oko mjesta injekcije, povećana žeđ			
Ispitivanja	Hemija Povišeni LDH, kreatin kinaza, lipaza, amilaza ili glukoza bez gladovanja. Sniženi ukupni proteini, albumin, natrijum ili kalcijum. Povišeni ili sniženi kalijum ili bikarbonat. Hematologija Povišeni neutrofilii ili eozinofili. Sniženi hemoglobin, hematokrit ili broj eritrocita. Povišeni ili sniženi broj trombocita ili leukocita.	Hemija Povišeni natrijum ili kalcijum. Snižena glukoza bez gladovanja. Povišeni ili sniženi nivo hlorida. Hematologija Povišeni broj retikulocita. Sniženi neutrofilii.			

* Vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

† Pogledati u daljem tekstu.

Slijedeća neželjena dejstva na linezolid se u rijetkim slučajevima smatraju ozbiljnim: lokalizovani bol u abdomenu, prolazni ishemijski napadi i hipertenzija.

†U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, gdje je linezolid primjenjivan u trajanju od najviše 28 dana, 2.0% pacijenata je prijavilo anemiju. Kod pacijenata sa infekcijama opasnim po život i skrivenim drugim bolestima procenat pacijenata kod kojih se pojavila anemija (tokom primanja linezolida ne dužeg od 28 dana) je bio 2,5% (33/1326) u poređenju sa 12,3% (53/430) ako je liječenje trajalo duže od 28 dana. Učešće slučajeva u kojima je prijavljena ozbiljna anemija (kao posljedica primjene lijeka) i bila neophodna transfuzija krvi je iznosio 9% (3/33) kod pacijenata liječenih ne duže od 28 dana i 15% (8/53) kod onih liječenih duže od 28 dana.

Pedijatrijska populacija

Podaci o bezbjednosti dobijeni iz kliničkih ispitivanja na više od 500 pedijatrijskih pacijenata (od nedelju dana pa do 17 godina starosti) ne ukazuju da se bezbjednosni profil linezolida za pedijatrijske pacijente razlikuje od onog kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije poznat nikakav poseban protivotrov.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Ipak, slijedeće informacije mogu biti od koristi:

Preporučuje se suportivna njega uz održavanje glomerularne filtracije. Oko 30% doze linezolida se uklanja tokom 3 sata hemodijalize, ali nema dostupnih podataka o uklanjanju linezolida peritonealnom dijalizom ili hemoperfuzijom. Dva primarna metabolita linezolida se takođe uklanjaju hemodijalizom.

Znakovi toksičnosti kod pacova nakon doza od 3000 mg/kg/dan linezolida su bili smanjena aktivnost i ataksija, dok je kod pasa liječenih dozom od 2000 mg/kg/dan došlo do povraćanja i tremora.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali antibakterijski lijekovi

ATC kod: J01 XX08

Opšta svojstva

Linezolid je sintetički antibakterijski lijek koji pripada novoj klasi antimikrobnih lijekova oksazolidinonima. Ima *in vitro* aktivnost protiv aerobnih Gram pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibira sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma djelovanja. Konkretno, vezuje se za mjesto na bakterijskom ribozomu (23S na podjedinici 50S) i sprječava formiranje funkcionalnog 70S kompleksa inicijacije što je bitna komponenta procesa translacije.

In vitro postantibiotičko dejstvo (PAE) linezolida za *Staphylococcus aureus* je trajalo približno 2h. Prilikom mjerenja na životinjskim modelima, *in vivo* PAE je bilo 3,6h za *Staphylococcus aureus*, odnosno 3,9h za *Streptococcus pneumoniae*. U ispitivanjima na životinjama ključni farmakodinamski parametar efikasnosti je bilo vrijeme za koje je nivo linezolida u plazmi premašio minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC) za inficirajući organizam.

Prelomne tačke

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) koje je utvrdila Evropska komisija za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) za stafilokoke i enterokoke su osjetljivost ≤ 4 mg/l i rezistencija >4 mg/l. Za streptokoke (uključujući *S. pneumoniae*) osjetljivost je ≤ 2 mg/l i rezistencija >4 mg/l.

MIC koje nisu vezane za vrste su osjetljivost ≤ 2 mg/l i rezistencija > 4 mg/l. Prelomne tačke koje nisu vezane za vrste utvrđuju se uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od MIC konkretnih vrsta. Njih treba koristiti samo kod organizama koji nemaju specifičnu osjetljivost, ali ne i kod organizama kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

Osjetljivost

Rasprostranjenost stečene rezistencije može da varira geografski i vremenski za odabrane vrste; lokalne informacije o rezistentnosti su poželjne, naročito prilikom liječenja teških infekcija. Prema

potrebi treba potražiti savjet stručnjaka onda kada je lokalna rasprostranjenost rezistencije takva da je pod znakom pitanja korist primjene lijeka u nekim tipovima infekcije.

Kategorija
<u>Osjetljivi organizmi</u> Gram pozitivni aerobni organizmi: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> Stafilokoke negativne na koagulazu <i>Streptococcus agalactiae*</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> Streptokoke grupe C Streptokoke grupe G Gram pozitivni anaerobni organizmi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Vrste <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Rezistentni organizmi</u> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Vrste <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Vrste <i>Pseudomonas</i>

*Klinička efikasnost je utvrđena za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama.

Dok linezolid pokazuje određenu in vitro aktivnosti prema *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, nema dovoljno podataka da bi se utvrdila klinička efikasnost.

Rezistencija

Unakrsna rezistencija

Mehanizam djelovanja linezolida se razlikuje od onog kod drugih klasa antibiotika. In vitro studije sa kliničkim izolatima (uključujući stafilokoke otporne na meticilin, enterokoke otporne na vankomicin, i streptokoke otporne na penicilin i eritromicin) ukazuju da je linezolid obično aktivan protiv organizama koji su rezistentni na jednu ili više drugih klasa antimikrobnih sredstava.

Rezistencija na linezolid je u vezi sa tačkastim mutacijama na 23S rRNK.

Kao što je dokumentovano kod drugih antibiotika koji se koriste kod pacijenata sa teško izlječivim infekcijama i/ili u dužem periodu, u slučaju linezolida su primjećena snižavanja osjetljivosti. Rezistencija na linezolid je prijavljena za enterokoke, *Staphylococcus aureus* i stafilokoke negativne na koagulazu. Ovo je uglavnom posljedica produženog trajanja terapije i prisustva prostetičkih materijala ili nedreniranih apscesa. Ako se u bolnici pojave organizmi otporni na antibiotike, treba pojačati mjere kontrole infekcija.

Informacije iz kliničkih ispitivanja

Ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji.

U otvorenoj studiji, efikasnost linezolida (10 mg/kg svakih 8 sati) poređena je sa efikasnošću vankomicina (10-15 mg/kg svakih 6-24 sata) u liječenju infekcija zbog mogućeg ili dokazanog rezistentnog Gram pozitivnog patogena (uključujući nozokomijalnu pneumoniju, komplikovane infekcije kože i strukture kože, bakteremiju koja je posljedica katetera, bakteremiju nepoznatog porijekla i druge infekcije), kod djece starosti od nekoliko dana ili mjeseci do 11 godina. Step en kliničkog izliječenja kod populacije koju je bilo moguće klinički procjeniti bile su 89,3% (134/150) za linezolid i 84,5% (60/71) za vankomicin (95%CI: -4,9, 14,6).

5.2. Farmakokinetički podaci

ZENIX primarno sadrži (s)-linezolid koji je biološki aktivan i nakon prolaska kroz metabolizam formira neaktivne derivate.

Resorpcija

Linezolid se brzo i potpuno resorbuje nakon oralnog doziranja. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 2 sata nakon doziranja. Apsolutna oralna biospoloživost linezolida (oralno i intravensko doziranje u krossover studiji) je potpuna (približno 100%). Na resorpciju hrana ne utiče u većoj mjeri.

Utvrđeno je, da C_{max} i C_{min} (prosječna i [SD]) linezolida u plazmi, u ravnotežnom stanju nakon intravenskog doziranja 600 mg linezolida dvaput dnevno, iznose 15,1 [2,5] mg/l odnosno 3,68 [2,68] mg/l.

U drugom ispitivanju, nakon oralnog doziranja 600 mg linezolida dvaput dnevno u ravnotežnom stanju, utvrđeno je da C_{max} i C_{min} iznose 21,2 [5,8] mg/l odnosno 6,15 [2,94] mg/l. Uslovi u ravnotežnom stanju se postižu u toku drugog dana doziranja.

Distribucija

Volumen distribucije u ravnotežnom stanju u prosjeku iznosi oko 40-50 litara kod zdravih odraslih i približno je jednak ukupnoj vodi u ljudskom tijelu. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 31% i ne zavisi od koncentracije.

Koncentracije linezolida su utvrđene u različitim tečnostima iz ograničenog broja dobrovoljaca poslije višekratnog doziranja. Odnos linezolida u pljuvački i znoju u poređenju u odnosu na plazmu je iznosio 1,2:1,0 odnosno 0,55:1,0. Odnos za tečnost koja oblaže epitel i alveolarne ćelije pluća je bio 4,5:1,0 odnosno 0,15:1,0 (mjereno pri C_{max} u ravnotežnom stanju). U malom ispitivanju pacijenata sa ventrikularno-peritonealnim šantovima i suštinski neupaljenim moždanicama odnos linezolida u cerebrospinalnoj tečnosti prema plazmi pri C_{max} je nakon višestrukog doziranja linezolida iznosio 0,7:1,0.

Biotransformacija

Linezolid se najviše metaboliše oksidacijom morfolinskog prstena, što uglavnom dovodi do formiranja dva neaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena, metabolita aminoetoksisirćetne kiseline (PNU-142300) i hidroksietil glicin metabolita (PNU-142586). Metabolit hidroksietil glicina (PNU-142586) je glavni metabolit kod ljudi i vjeruje se da nastaje u neenzimskom procesu. Metabolit aminoetoksisirćetne kiseline (PNU-142300) se javlja u manjim količinama. Prepoznati su i drugi, manje važni i neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili blago do umjerenom bubrežnom insuficijencijom, linezolid se uglavnom izlučuje (u uslovima ravnotežnog stanja) u urin kao PNU-142586 (40%), originalnog lijeka (30%) i PNU-142300 (10%). U fecesu se ne može naći originalni lijek, uz 6% PNU-142586 i 3% PNU-142300 iz svake doze. Poluvrijeme eliminacije linezolida u prosjeku iznosi 5-7 sati.

Nebubrežni klirens obuhvata približno 65% ukupnog klirensa linezolida. Kako se povećavaju doze linezolida, primjećuje se mali stepen nelinearnosti klirensa. Čini se da je razlog za ovo niži bubrežni i nebubrežni klirens pri višim koncentracijama linezolida. Međutim, razlika u klirensu je mala i ne odražava se na poluvrijeme eliminacije.

Posebne populacije

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom: Nakon pojedinačnih doza od 600 mg, uočeno je sedam do osam puta veće izlaganje primarnim metabolitima linezolida u plazmi pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min). Međutim, nije došlo do povećanja AUC originalnog lijeka. Iako se jedan dio glavnih metabolita linezolida uklanja putem hemodijalize, nivoi metabolita u plazmi nakon pojedinačnih doza od 600 mg su nakon dijalize i dalje bili značajno viši nego oni uočeni kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili blago do umjerenom bubrežnom insuficijencijom.

Kod 24 pacijenta sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom, od kojih je 21 bio na redovnoj hemodijalizi, maksimalne koncentracije glavnih metabolita u plazmi nakon višednevnog doziranja su bile oko 10 puta veće od onih kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Maksimalni nivoi linezolida u plazmi nisu bili promijenjeni.

Klinički značaj ovih zapažanja nije utvrđen pošto trenutno postoji vrlo malo podataka o bezbjednosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pacijenti sa insuficijencijom jetre: Ograničeni podaci ukazuju na to, da se farmakokinetika linezolida, PNU-142300 i PNU-142586 ne mijenja kod pacijenata sa blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klasa A ili B). Farmakokinetika linezolida kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klasa C) nije bila procijenjena. Međutim, pošto se linezolid metaboliše neenzimskim

procesom, oštećenje funkcije jetre ne bi trebalo da značajno utiču na njegov metabolizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija (uzrasta do 18 godina): Ne postoji dovoljno podataka o bezbjednosti linezolida kod djece i adolescenata (uzrasta do 18 godina), pa se ne preporučuje primjena linezolida u ovoj starosnoj grupi (vidjeti dio 4.2). Da bi se utvrdile bezbjedne i efikasne preporučene doze, neophodne su dodatne studije. Farmakokinetička ispitivanja ukazuju da nakon pojedinačnih i višestrukih doza kod djece (starosti od nedjelju dana do 12 godina), klirens linezolida (na osnovu kilograma tjelesne mase) je bio veći kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih, ali je opadao kako je starost rasla. Kod djece starosti od nedjelju dana do 12 godina, primjena 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno je postigla izlaganje koje je približno jednako izlaganju koje se postiže dozom od 600 mg dvaput dnevno kod odraslih.

Kod novorođenčadi starosti do sedam dana, sistemski klirens linezolida (na osnovu kilograma tjelesne mase) brzo raste u prvoj nedjelji života. Zbog toga, kod novorođenčadi kojoj se daje 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno će najveće sistemsko izlaganje biti prvog dana nakon porođaja. Međutim, prekomjerna akumulacija se pri ovom režimu doziranja ne očekuje tokom prve nedjelje života obzirom da klirens brzo raste u tom periodu.

Kod adolescenata (12 do 17 godina starosti), farmakokinetika linezolida je bila slična onoj kod odraslih nakon doze od 600 mg. Prema tome, adolescenti kojima se daje 600 mg svakih 12 sati dnevno imaće slično izlaganje kao kod odraslih koji primaju istu tu dozu.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa ventrikuloperitonealnim šantovima, kojima je dato 10 mg/kg linezolida na bilo 12 ili 8 časova, promjenljive koncentracije linezolida u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) su primjećene nakon pojedinačnog ili višekratnog doziranja linezolida. Terapijske koncentracije u CSF nisu dosljedno postizane ili održavane. Prema tome, primjena linezolida za empirijsko liječenje pedijatrijskih pacijenata sa infekcijama centralnog nervnog sistema se ne preporučuje.

Pacijenti starije dobi: Farmakokinetika linezolida se bitno ne mijenja kod pacijenata starosti 65 godina i više.

Ženski pacijenti: Kod žena je nešto niži obim distribucije nego kod muškaraca; prosječni klirens je smanjen za približno 20% ako se koriguje prema tjelesnoj masi. Koncentracije u plazmi su više kod žena, a što se djelimično može pripisati razlikama u tjelesnoj masi. Međutim, pošto prosječni poluživot linezolida nije bitno drugačiji kod muškaraca i žena, ne očekuje se da koncentracije u plazmi kod žena značajnije porastu iznad nivoa za koje se zna da se dobro podnose, pa nije neophodno prilagođavanje.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Linezolid je smanjio plodnost i reproduktivnu aktivnost mužjaka pacova pri nivoima izlaganja približno jednakim onima koji se očekuju kod ljudi. Kod polno zrelih životinja ovi efekti su bili reverzibilni. Međutim, ove reakcije nisu bile reverzibilne kod mladih životinja liječenih linezolidom u toku skoro cijelog perioda polnog sazrijevanja. Primjećeni su nenormalna morfologija sperme u testisima odraslih mužjaka pacova, hipertrofija ćelija epitela i hiperplazija u epididimisu. Izgledalo je kao da linezolid utiče na sazrijevanje spermatozoida kod pacova. Dodavanje testosterona nije imalo uticaja na fertilitet pod uticajem linezolida. Epididimalna hipertrofija nije primjećena kod pasa koji su tretirani mjesec dana, mada su bile uočene promjene u masi prostate, testisa i epididimisa.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na miševima i pacovima nisu pokazala teratogeno dejstvo pri nivoima izlaganja većim 4 puta od onih koji se očekuju kod ljudi. Iste koncentracije linezolida su izazvale maternalnu toksičnost kod miševa i bile su povezane sa povećanom smrtnosti embriona uključujući potpun gubitak poroda, smanjenu tjelesnu masu fetusa i pogoršanje normalnih genetskih predispozicija za sternalne varijacije kod miševa. Kod pacova, pri izlaganjima nižim od očekivanih kliničkih izlaganja je primjećena blaga maternalna toksičnost. Primjećeni su blaga fetalna toksičnost, koja se manifestuje kao smanjena tjelesne mase fetusa, smanjena osifikacije grudnog koša, smanjenih izgleda za preživljavanje mladunaca i blago usporeno sazrijevanje. Tokom parenja, ti isti mladunci su pokazali reverzibilni dozno zavisno povećanje predimplantacionog gubitka sa odgovarajućim smanjenjem plodnosti. Kod zečeva, smanjena tjelesna masa fetusa se javila samo u prisustvu toksičnosti za majku (klinički znakovi, smanjeno povećanje tjelesne mase i konzumiranje hrane) pri niskim nivoima izlaganja 0,06 puta, u poređenju sa očekivanim humanim izlaganjem na osnovu PIK. Poznato je da je ova vrsta osjetljiva na dejstvo antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko pacova koji doje, a koncentracije koje su uočene bile su više od onih u plazmi majke.

Linezolid je izazvao reverzibilnu mijelosupresiju kod pacova i pasa.

Kod pacova kojima je linezolid davan oralno 6 mjeseci, primjećena je nereverzibilna, minimalna do blaga aksonalna degeneracija išijadikusa (pri doziranju od 80 mg/kg/dan); minimalna degeneracija išijadikusa je primijećena i kod jednog mužjaka pri ovom nivou doziranja u obdukciji poslije 3 mjeseca doziranja. Da bi se ispitali dokazi degeneracije optičkog nerva sprovedena je osjetljiva morfološka procjena perfuzijom fiksiranih tkiva. Nakon 6 mjeseci doziranja, kod dva od tri mužjaka pacova je bila opisana minimalna do umjerena degeneracija optičkog nerva, ali je direktan odnos sa lijekom bio nejasan zbog akutnosti nalaza i njegove asimetrične distribucije. Degeneracija optičkog nerva koja je primijećena bila je mikroskopski uporediva sa spontanom jednostranom degeneracijom optičkog nerva koja je prijavljena kod starijih pacova i može biti pogoršanje postojeće promjene.

Preklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti poslije ponovljene primjene lijeka i genotoksičnosti nisu ukazali na rizike za ljude koji su navedeni u drugim dijelovima ovog Sažetka karakteristika lijeka. Studije karcinogenosti/onkogenosti nisu urađene obzirom na kratko trajanje doziranja i nedostatak genotoksičnosti u standardnoj grupi studija.

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

U ovaj rastvor ne treba dodavati aditive. Ako se linezolid daje istovremeno sa drugim lijekovima, svaki lijek treba primijeniti posebno i u skladu sa uputstvom za upotrebu koje dolazi uz njega. Na sličan način, ako se ista intravenska linija koristi za sekvencijalnu infuziju više lijekova, liniju treba isprati prije i nakon primjene linezolida korišćenjem kompatibilnog rastvora za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Utvrđeno je da je ZENIX rastvor za infuziju fizički nekompatibilan sa slijedećim lijekovima: amfotericin B, hlorpromazin hidrohlorid, diazepam, pentamidin izetionat, eritromicin laktobionat, fenitoin natrijum i sulfametoksazol / trimetoprim. Pored toga, hemijski je nekompatibilan sa ceftriakson natrijumom.

6.3. Rok upotrebe

Prije otvaranja: 3 godine.

Nakon prvog otvaranja: Sa mikrobiološke tačke gledišta, proizvod treba odmah upotrijebiti osim u slučaju da metod otvaranja isključuje mogućnost zagađivanja mikroorganizmima. Ukoliko se otvoreni proizvod ne upotrijebi odmah, trajanje čuvanja i uslovi predstavljaju odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

300 ml: boca od bezbojnog stakla tip I zatvorena sa zatvaračem od brombutil gume i flip off kapičom u zaštitnoj aluminijumskoj foliji. Kartonska kutija sa jednom bocom.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Zenix, rastvor za infuziju je namijenjen za jednokratnu primjenu. Prije primjene rastvor treba pregledati i koristiti samo ukoliko je bistar i bez vidljivih onečišćenja.

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zenix 2 mg/ml, rastvor za infuziju : 04-07.3-2-4951/21 od 08.02.2022.