

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Linezan, 2 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: linezolid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za infuziju sadrži 2 mg linezolida.

Kesa za infuziju od 300 ml sadrži 600 mg linezolida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

jedna keska od 300 ml sadrži 13,7 g glukoze i 114 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do žut rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Nozokomijalna pneumonija
- Vanbolnički stečena pneumonija

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

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

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

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

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

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Preporučeno doziranje i trajanje terapije kod odraslih

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Bezbjednosti i efikasnosti linezolida kod djece (< 18 godina) nije utvrđena. Trenutačno dostupni podaci opisani su u odjeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, no ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (*vidjeti odjeljke 4.4. i 5.2.*).

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

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

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

Stoga se linezolid treba primjenjivati s posebnim oprezom kod pacijenata s teškom insuficijencijom bubrega koji su na dijalizi i samo kada se smatra da očekivana korist nadmašuje teorijski rizik. Do sada ne postoji dovoljno iskustva u primjeni linezolida kod pacijenata na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (engl. *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*, CAPD) ili alternativnim terapijama kod oštećenja bubrega (koji nisu hemodijaliza).

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

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

Način primjene: Intravenska primjena

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

4.3. Kontraindikacije

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

Linezolid je kontraindikovan kod pacijenata koji su na terapiji ili su u posljednje 2 nedelje primali preparate iz grupe inhibitora monoaminoooksidaze A ili B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin ili moklobemid).

Ukoliko ne postoje uslovi za stalni medicinski nadzor i praćenje arterijskog krvnog pritiska, linezolid ne treba davati pacijentima sa sljedećim kliničkim stanjima ili pacijentima koji istovremeno primaju sljedeće vrste lijekova:

- pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, feohromocitomom, karcinoidnim tumorom, tireotoksikozom, bipolarnom deprijesijom, shizoafektivnim poremećajem, akutnim stanjima konfuzije;
- pacijenata koji su na terapiji lijekovima kao što su: inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (*videti odjeljak 4.4.*), triciklični antideprijesivi, agonisti serotoninskih 5-HT₁ receptora (triptani), direktni i indirektni simpatomimetici (uključujući adrenergičke bronhodilatatore, pseudoefedrin i fenilpropanolamin), vazokonstriktori (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergici (npr. dopamin, dobutamin), petidin ili buspirone

Podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se linezolid i njegovi metaboliti izlučuje u majčino mlijeko, zbog čega se prije započinjanja i tokom terapije lijekom mora prekinuti sa dojenjem (*vidjeti odjeljak 4.6*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Mijelosupresija

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

hemoglobina, krvne slike i broja trombocita.

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

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

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

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

Razlika u smrtnosti u kliničkom ispitivanju na pacijentima sa intravaskularnim Gram pozitivnim infekcijama nastalim usljed primjene katetera

Kod pacijenata koji su primali linezolid zabilježena je veća smrtnost u odnosu na pacijente koji su primali vankomicin/dikloksacilin/oksacilin, u otvorenom ispitivanju na teško bolesnim pacijentima sa intravaskularnim infekcijama nastalim usljed primjene katetera [78/363 (21,5%) prijema 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 (*vidjeti odjeljak 4.1*). Pod ovim okolnostima potrebno je istovremeno započeti terapiju protiv Gram negativnih mikroorganizama.

Dijareja i kolitis kao posljedica primjene antibiotika

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

Laktatna acidoza

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

Poremećaj funkcije mitohondrija

Linezolid inhibira sintezu mitohondrijalnih proteina. Kao rezultat ove inhibicije mogu se javiti neželjene reakcije kao što su laktatna acidoza, anemija i neuropatija (optička i periferna). Ovi

dogadjaji

su

češći

kada

se

**Odobreno
ALMBIH
2.12.2022.**

lijek primenjuje duže od 28 dana.

Serotoninski sindrom

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

Periferna i optička neuropatija

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

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

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

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

Konvulzije

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

Inhibitori monoaminooksidaze

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

Primjena sa namirnicama bogatim tiraminom

Pacijente treba savjetovati da ne konzumiraju velike količine namirnica bogatih tiraminom (*vidjeti odjeljak 4.5*).

Superinfekcija

Efekti linezolida na normalnu floru nisu procjenjivani u kliničkim ispitivanjima.

Primjena antibiotika može ponekad da izazove prekomjerni rast neosetljivih mikroorganizama. U toku kliničkih ispitivanja kandidijaza je bila prisutna kod oko 3% pacijenata koji su primali preporučene doze linezolida. Ukoliko dođe do pojave superinfekcije u toku liječenja linezolidom, treba primijeniti odgovarajuće terapijske mjere.

Posebne populacije

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

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

Oštećenje plodnosti

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

Klinička ispitivanja

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

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

Pomoćne supstance

Jedan mililitar rastvora sadrži, 50,24 mg glukoze (15,07 g glukoze/300 mL). Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili drugim stanjima povezanim sa intolerancijom na glukozu.

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoamino oksidaze

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

Potencijalne interakcije koje dovode do porasta krvnog pritiska

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

Potencijalne serotonergičke interakcije

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

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

Tokom kliničke primjene linezolida sa serotonergičkim lijekovima, uključujući antidepresive poput selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), zabilježeni su slučajevi serotoninskog sindroma. Zato, iako je istovremena primjena kontraindikovana (*vidjeti odjeljak 4.3.*), postupanje u situacijama u kojima je neophodna terapija linezolidom i serotoninskim lijekovima, opisano je u odjeljku 4.4.

Primjena sa namirnicama bogatim tiraminom

Nije primjećena značajna promjena krvnog pritiska kod ispitanika koji su istovremeno primali linezolid i manje od 100 mg tiramina. Ovo ukazuje na to da samo treba izbjegavati unos velike količine namirnica i napitaka bogatih tiraminom (npr. tvrdi sir, ekstrakt kvasca, nedestilovana alkoholna pića i fermentisani proizvodi od soje, kao što je soja sos).

Lijekovi koji se metabolišu preko citohroma P450

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

Rifampicin

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

Varfarin

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Linezolid je smanjio plodnost i reproduktivne performanse mužjaka pacova pri nivoima izloženosti približno jednakim onima koje se očekuju kod ljudi. Kod pasa liječenih mjesec dana, promjene u težini prostate, testisa i epididimisa su bile očigledne (*vidjeti odjeljak 5.3*).

Nije poznato da li ovi nalazi utiču na ljudsku plodnost.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rad ana mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

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

Najčešće prijavljivani neželjeni događaji koji su povezani sa primjenom lijeka, 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 lijekom.

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

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

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

Klasa sistema organa	Česta (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremena (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetka (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Veoma rijetka (< 1/10000)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			
Kardiološki poremećaji		aritmija (tahikardija)			
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	prolazni ishemijski napadi, flebitis, tromboflebitis			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, povraćanje, lokalizovan ili generalizovan bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija	pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena, suvoća usta, glositis, meke stolice, stomatitis, promjena boje ili poremećaj funkcije jezika	promjena u prebojenosti površine zuba		
Hepatobilijarni poremećaji	promijenjeni rezultati funkcionalnih testova jetre; povećane vrednosti AST, ALT, alkalna fosfataza	povećane vrednosti ukupnog bilirubina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip	urtikarija, dermatitis, dijaforeza			bulozne promene na koži poput onih opisanih kao <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, angioedem, alopecija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	povećane vrednosti uree	insuficijencija bubrega, povećane vrijednosti kreatinina, poliurija			
Poremećaji reproduktivn		vulvovaginalni poremećaj			

Klasa sistema organa	Česta (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremena (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetka (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Veoma rijetka (< 1/10000)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)
og sistema i dojki					
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	povišena telesna temperatura, lokalizovani bol	jeza, zamor, bol na mestu injekcije, pojačana žeđ			
Ispitivanja	<p><u>Biohemija</u> povećane vrednosti LDH, kreatin kinaze, lipaze, amilaze ili glukoze koja nije mjerena u gladovanju</p> <p> smanjene vrednosti ukupnih proteina, albumina, smanjene koncentracije natrijuma ili kalcijuma</p> <p>povećana ili smanjena koncentracija kalijum ili bikarbonata</p> <p><u>Hematologija</u> povećan broj neutrofila ili eozinofila</p> <p>smanjene vrijednosti hemoglobina, hematokrita ili broja crvenih krvnih ćelija</p> <p>povećan ili smanjen broj trombocita ili bijelih krvnih ćelija.</p>	<p><u>Biohemija</u> povećane koncentracije natrijuma ili kalcijuma</p> <p>smanjena vrijednost glukoze koja nije mjerena u gladovanju</p> <p>povećane ili smanjene vrijednosti hlorida</p> <p><u>Hematologija</u> povećan broj retikulocita</p> <p>smanjen broj neutrofila</p>			

* Vidjeti odjeljak 4.4.

** Vidjeti odjeljke 4.3. i 4.5.

† Vidjeti niže

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije poznat specifični antidot za liječenje predoziranja linezolidom.

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

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostali antibakterijski lijekovi.

ATC šifra: J01XX08

Opšte karakteristike

Linezolid je sintetski antibakterijski lijek, koji pripada novoj grupi antimikrobnih lijekova pod nazivom oksazolidinoni. U *in vitro* uslovima linezolid djeluje protiv aerobnih Gram-pozitivnih bakterija i anaerobnih mikroorganizama. Linezolid selektivno inhibiše sintezu bakterijskih proteina putem jedinstvenog mehanizma dejstva. Specifično, on se vezuje za određeno mjesto na bakterijskom ribozomu (23S deo 50S subjedinice) i na taj način sprječava formiranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa koji je ključna komponenta u procesu translacije.

Postantibiotski efekt linezolida (PAE) u *in vitro* uslovima za *Staphylococcus aureus* iznosi oko 2 sata. Mjereno 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 vrijeme za koje je nivo linezolida u plazmi premašio minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) za mikroorganizam koji je izvor infekcije.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti za minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ustanovljene od strane Evropske komisije za ispitivanje osjetljivosti antimikrobnih lijekova (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su prikazane u tabli ispod.

	Osjetljive	Rezistentne
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	>4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupa A, B, C i G	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
Granične vrijednosti nevezane za vrstu*	≤ 2 mg/L	>4 mg/L

*Granične vrijednosti MIK nevezane za vrstu bakterije određene su uglavnom na osnovu PK/PD podataka i nezavisne su od MIC distribucije specifičnih vrsta. Oni su za upotrebu samo za organizme kojima nije data određena granična tačka, a ne za one vrste kod kojih se ne preporučuje ispitivanje osjetljivosti.

Osjetljivost

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

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

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp
Enterobacteriaceae
Pseudomonas spp.

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

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

Rezistencija

Ukrštena rezistencija

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

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

Kao što je dokumentovano za druge antibiotike koji su primenjivani kod pacijenata sa teško liječivim infekcijama i/ili tokom produženog vremenskog perioda, primjećena je pojava smanjenja osjetljivosti 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 mjere za kontrolu infekcije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji:

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

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

Resorpcija

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

Distribucija

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

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

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

Biotransformacija

Linezolid se primarno metaboliše oksidacijom morfolinskog prstena, što najčešće za rezultat ima formiranje dva neaktivna derivata karboksilne kiseline otvorenog prstena: aminoetoksisirćetne kiseline (PNU-132300) i hidroksietilglicin (PNU-142586). Hidroksietilglicin (PNU-142586) je prevladajući metabolit kod ljudi i smatra se da se formira neenzimskim procesom. Aminoetoksisirćetna kiselina (PNU-132300) je prisutna u manjoj mjeri. Opisani su i drugi manje značajni neaktivni metaboliti.

Eliminacija

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

Oko 65% ukupnog klirensa linezolida se odvija putem koji ne ide preko bubrega. Primjećen 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 promjenu poluvremena eliminacije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Klinički značaj ovih nalaza je za sada nejasan zbog ograničenih podataka o bezbjednosti primjene linezolida kod ovih pacijenata (*vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4*).

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija (uzrasta ≤ 18 godina)

Podaci o bezbjednosti i efikasnosti linezolida kod djece i adolescenata (uzrasta <18 godina) su nedovoljni i zbog toga se upotreba linezolida ne priporučuje u ovoj uzrasnoj grupi (vidjeti odjeljak 4.2). Potrebna su dodatna ispitivanja da bi se utvrdile preporuke za bezbjedno i efikasno doziranje. Farmakokinetičke studije ukazuju da je nakon pojedinačnih i višestrukih doza kod djece (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 djece uzrasta od 1 nedelje do 12 godina, primjena 10 mg/kg svakih 8 sati dnevno dovodi do izloženosti lijek u sličnoj onoj postignutoj sa 600 mg dva puta dnevno kod odraslih.

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

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

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

Stariji pacijenti

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

Osobe ženskog pola

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

Koncentracije lijeka u plazmi su veće kod žena, što djelimično može biti uzrokovano razlikama u tjelesnoj masi. Međutim, pošto se srednje poluvrijeme 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. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Studije reproduktivne toksičnosti na miševima i pacovima nisu pokazale teratogeni efekt linezolida u koncentracijama 4 puta većim (kod miševa), odnosno ekvivalentnim (kod pacova) koncentracijama koje se očekuju kod ljudi. Iste koncentracije linezolida su izazvale maternalnu toksičnost kod miševa i bile su povezane sa većom embrionalnom smrtnošću uključujući ukupnu smrtnost okota, smanjenu fetalnu masu i egzacerbaciju normalne genetske predispozicije ka varijacijama sternuma u soju miševa. Kod pacova je primjećena neznatna maternalna toksičnost pri manjim dozama od onih koje se očekuju u kliničkim uslovima. Zabilježena je blaga fetalna toksičnost koja se manifestovala smanjenjem tjelesne mase fetusa, smanjenoj

osifikaciji sternuma, smanjenom priježivljavanju potomaka i blagom odlaganju sazrevanja. Prilikom parenja, ovi isti mladunci su pokazali reverzibilno dozno-zavisno povećanje gubitaka ploda prije 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 osjetljiva na efekat antibiotika.

Linezolid i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko ženki pacova u laktaciji i izmjerene koncentracije su veće od onih u maternoj plazmi.

Kod pacova i pasa linezolid dovodi do reverzibilne mijelosupresije.

Kod pacova kojima je linezolid davan oralno tokom 6 mjeseci opažena je ireverzibilna, minimalna do blaga degeneracija aksona ishijadičnih nerava pri dozi od 80 mg/kg/dnevno; minimalna degeneracija ishijadičnog nerva je takođe zabilježena kod 1 mužjaka pri ovoj dozi nakon nekropsije na polovini terapijskog perioda nakon 3 mjeseca. Osjetljiva morfološka procjena tkiva fiksiranih perfuzijom je sprovedena da bi se ispitali dokazi o degeneraciji optičkog nerva. Minimalna do umjerena degeneracija optičkog nerva je zabilježena kod 2 od 3 mužjaka pacova nakon 6 mjeseci doziranja, ali direktna povezanost sa lijekom nije bila pouzdano utvrđena zbog akutne prirode nalaza i njegove asimetrične distribucije. Zabilježena degeneracija optičkog nerva je bila mikroskopski uporediva sa spontanom unilateralnom degeneracijom optičkog nerva koja je zabilježena kod starih pacova i može predstavljati pogoršanje uobičajene osnovne promjene.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Aditivi se ne smiju dodavati u ovaj rastvor. Ukoliko se linezolid daje istovremeno sa drugim lijekovima, svaki lijek treba dati zasebno, u skladu sa preporukama o njihovoj primjeni i Uputstvu za lijek. Isto tako, ukoliko se koristi ista intravenska linija za infuziju više lijekova, linija treba da se ispere prije i poslije primjene linezolida kompatibilnim rastvorom za infuziju (*vidjeti odjeljak 6.6.*). Linezolid, rastvor za infuziju je fizički inkompatibilan sa sljedećim lijekovima: amfotericin B, hlorpromazin - hidrohlorid, diazepam, pentamidin - izetionat, eritromicin - laktobionat, fenitoin - natrijum i trimetoprim/sulfametoksazol. Takođe, ovaj rastvor je hemijski inkompatibilan sa ceftriakson-natrijumom.

6.3. Rok trajanja

Rok upotrebe prije prvog otvaranja lijeka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja lijeka:

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja prije upotrebe preuzima korisnik.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperature do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Za jednokratnu upotrebu, spremna za upotrebu, kesha za infuziju od polipropilenskog filma zapečaćena u konektoru od polikarbonatnog elastomera unutar omotača od laminata od folije. Infuzionah kesha sadrži 300 ml rastvora za infuziju koji sadrži 600 mg linezolida.

Svaka kesha za infuziju je stavljena u laminatni omotač od folije uz priloženo odgovarajuće uputstvo.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 kesha od 300 mL u zaštitnoj foliji i Uputstvo za lijek.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Samo za jednokratnu upotrebu. Uklonite zaštitnu kesu samo kada je sve spremno za primjenu, a zatim provjerite da li kesha curi tako što ćete čvrsto pritisnuti kesu. Ako kesha curi nemojte je koristiti pošto sterilnost može biti narušena. Rastvor treba vizuelno provjeriti prije upotrebe i treba koristiti isključivo bistre rastvove bez čestica. Nemojte koristiti ove keshe u serijskim infuzionim sistemima. Sav neiskorišćeni rastvor treba odbaciti. Nemojte ponovo priključivati na sistem djelimično iskorišćene keshe.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijernog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

ANFARM HELLAS S.A., 4 Achias Str & trizinias Str, Kifissia, Athens 145 64, Grčka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ANFARM HELLAS S.A., 61st km Nat. Rd. Athens-Lamia, Schimatari Viotias, 32 009, Grčka

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

RHEI LIFE d.o.o Bijeljina, Karađorđeva 24, lokal 2, 76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-4084/22 od 02.12.2022.

**Odobreno
ALMBIH
2.12.2022.**