

## POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zyvoxid 100 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po pripravi suspenzije s 123 ml vode vsebuje 5 ml suspenzije 100 mg linezolida.

Zdravilo Zyvoxid vsebuje tudi saharozo (1,1 g/5 ml oz. 6,3 g/30 ml), fruktozo (1,2 g/5 ml oz. 7,2 mg/30 ml), sorbitol (102 mg/5 ml oz. 612 mg/30 ml), aspartam (42 mg/5 ml oz. 210 mg/30 ml), natrij (8,5 mg/5 ml oz. 51 mg/30 ml) in etanol (4,6 mg/30 ml oz. 0,7 mg/5 ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca za peroralno suspenzijo

Bela do svetlo rumena zrnca za pripravo suspenzije z okusom po pomaranči

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Bolnišnična pljučnica

Pljučnica v domačem okolju

Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo Zyvoxid je indicirano za zdravljenje pljučnice v domačem okolju in bolnišnične pljučnice, kadar vemo oziroma sumimo, da so njuni povzročitelji občutljive po Gramu pozitivne bakterije. Pri odločanju o tem, ali je zdravilo Zyvoxid ustrezno za zdravljenje, je potrebno upoštevati rezultate mikrobioloških testov ali podatke o prevalenci odpornosti na protibakterijska zdravila med po Gramu pozitivnimi bakterijami. (Za ustrezne organizme glejte poglavje 5.1.)

Linezolid ni učinkovit proti okužbam, povzročenim s po Gramu negativnimi bakterijami. V primeru potrjene okužbe s po Gramu negativno bakterijo ali suma nanjo je potrebno sočasno uvesti specifično terapijo proti po Gramu negativnim bakterijam.

Zdravilo Zyvoxid je indicirano za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv **samo** v primeru, ko mikrobiološko testiranje pokaže, da je okužbo povzročila občutljiva po Gramu pozitivna bakterija.

Linezolid ni učinkovit proti okužbam, povzročenim s po Gramu negativnimi bakterijami. Linezolid smemo pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv z znano ali možno sočasno okužbo s po Gramu negativnimi bakterijami uporabiti le, kadar ni na voljo alternativnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V takšnem primeru je obvezna sočasna terapija proti po Gramu negativnim bakterijam.

Zdravljenje z linezolidom lahko začnemo samo v bolnišnici ali po posvetu z ustreznim specialistom.

**Potrebno je upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.**

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za začetno zdravljenje lahko uporabljamo raztopino za intravensko infundiranje, filmsko obložene tablete ali peroralno suspenzijo Zyvoxid. Pri bolnikih, pri katerih ste zdravljenje začeli s parenteralnim pripravkom, lahko preidemo na katerega od obeh peroralnih takoj, ko je to klinično indicirano. V takšnih okoliščinah ni treba prilagajati odmerka, saj je peroralna biološka uporabnost linezolida približno 100 %.

**Priporočeno odmerjanje in trajanje zdravljenja pri odraslih:** Trajanje zdravljenja je odvisno od povzročitelja bolezni, mesta in resnosti okužbe ter kliničnega odziva bolnika.

V nadaljevanju podana priporočila glede trajanja zdravljenja temeljijo na izkušnjah iz kliničnih raziskav. Krajše trajanje zdravljenja je lahko primerno za nekatere vrste okužb, niso pa ga še ovrednotili s kliničnimi raziskavami.

Najdaljše trajanje zdravljenja je 28 dni. Varnosti in učinkovitosti linezolida pri terapiji, daljši od 28 dni, še niso preučili (glejte poglavje 4.4).

Pri okužbah s sočasno bakteriemijo ni treba povečati priporočenega odmerka niti podaljšati zdravljenja.

Spodaj navajamo priporočene odmerke za infuzijo in tablete/zrnca za peroralno suspenzijo, ki so enaki:

Okužbe	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Bolnišnična pljučnica	600 mg dvakrat dnevno	10-14 zaporednih dni
Pljučnica v domačem okolju		
Okužbe kože in mehkih tkiv	600 mg dvakrat dnevno	

**Otroci:** Podatki o varnosti in učinkovitosti uporabe linezolida pri otrocih in mladostnikih (starih < 18 let) niso zadostni za določitev priporočenih odmerkov (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Zato uporabe linezolida v tej starostni skupini ne priporočamo, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

**Starejši bolniki:** Prilagajanje odmerka ni potrebno.

**Bolniki z ledvično insuficienco:** Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki s hudo ledvično insuficienco (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min oz. 0,5 ml/s):

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi nepoznane klinične pomembnosti večje izpostavljenosti (do 10-krat) glavnima dvema metabolitoma linezolida pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco je treba tem bolnikom linezolid dajati previdno in samo v primeru, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje.

Ker se v času 3-urne hemodialize izloči približno 30 % odmerka linezolida, ga tem bolnikom damo šele po opravljeni dializi. Poglavitni presnovki linezolida se v določeni meri izločijo s hemodializo, vendar pa so njihove koncentracije po dializi še vedno dosti višje od koncentracij pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali pri tistih z blago do zmerno ledvično insuficienco.

Zato moramo pri bolnikih, ki imajo hudo ledvično insuficienco in so na dializi, linezolid uporabljati s posebno previdnostjo in le, če menimo, da pričakovana korist zdravljenja presega možno tveganje.

Izkušenj z uporabo linezolida pri bolnikih na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) ali z drugimi vrstami zdravljenja ledvične odpovedi (razen hemodialize) še ni.

**Bolniki z jetrno insuficienco:** Prilagajanje odmerka ni potrebno. Ker pa so klinični podatki omejeni, priporočamo, uporabo linezolida pri teh bolnikih samo, kadar pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**Način uporabe:** Priporočeni odmerek linezolida uporabite intravensko ali peroralno, dvakrat na dan.

Način dajanja: peroralno.

Suspenzijo lahko bolnik pogoltne skupaj s hrano ali brez nje.

V 30 ml (t.j. šest žlic po 5 ml) pripravljene suspenzije je odmerek 600 mg.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Linezolida ne smejo prejemati bolniki, ki jemljejo katero od zdravil, ki delujejo kot zaviralci monoaminooksidaze A ali B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid); to velja tako v času zdravljenja s temi zdravili kot tudi dva tedna po prenehanju njihovega jemanja.

Če ni možnosti za natančno opazovanje bolnikov in spremljanje njihovega krvnega tlaka, linezolida ne smemo dati bolnikom z naslednjimi že obstoječimi bolezenskimi stanji oz. tistim, ki sočasno jemljejo naslednje skupine zdravil:

- bolnikom s hipertenzijo, ki ni pod nadzorom, ter bolnikom s feokromocitomom, karcinoidom, tirotoksikozo, bipolarno depresijo, shizoafektivnimi motnjami ali akutno zmedenostjo,
- bolnikom, ki jemljejo katero od naslednjih zdravil: zaviralci ponovnega privzema serotonina, (glejte poglavje 4.4), triciklični antidepresivi, agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>1</sub> (triptani), neposredno in posredno delujoči simpatikomimetiki (vključno z adrenergičnimi bronhodilatatorji, psevdofedrinom in fenilpropanolaminom), vazopresorji (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergična zdravila (npr. dopamin, dobutamin), petidin ali buspiron.

Podatki, dobljeni v raziskavah na živalih, kažejo, da linezolid in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko, zato mora doječa mati nehati dojiti že pred začetkom terapije z linezolidom in tudi ves čas terapije ne sme dojiti (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Linezolid je reverzibilen neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAOI), vendar pri odmerkih, ki se uporabljajo za protibakterijsko zdravljenje, nima antidepresivnega delovanja. Podatki iz preučevanja medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in varnosti linezolida za bolnike z drugimi osnovnimi boleznimi ali tiste, ki sočasno jemljejo tudi druga zdravila, zaradi katerih bi lahko bili v nevarnosti zaradi zaviranja encima MAO, so zelo omejeni. Zaradi tega uporabe linezolida v teh okoliščinah ne priporočamo, razen če je možno skrbno opazovanje bolnikov in njihovo spremljanje z ustreznimi napravami (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnikom, ki jemljejo linezolid, je treba svetovati, naj se izogibajo uživanju velikih količin hrane ali pijače z visoko vsebnostjo tiramina (glejte poglavje 4.5).

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli linezolid, poročajo o mielosupresiji (vključno z anemijo, levkopenijo, pancitopenijo in trombocitopenijo). V primerih, pri katerih je izid znan, so se hematološki parametri po prenehanju zdravljenja z linezolidom popravili na vrednost pred zdravljenjem. Zdi se, da je tveganje za pojav teh zapletov povezan s trajanjem zdravljenja. Do trombocitopenije pogosteje pride pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, ne glede na to, ali se zdravijo z dializo ali ne. Zato je skrbno spremljanje krvne slike potrebno pri naslednjih bolnikih: če imajo že pred zdravljenjem anemijo, granulocitopenijo ali trombocitopenijo; če sočasno prejemajo tudi druga zdravila, ki utegnejo zmanjšati raven hemoglobina in število krvnih celic ali ki negativno vplivajo na število in delovanje trombocitov; če imajo hudo ledvično insuficienco; če zdravljenje traja več kot 10 do 14 dni. Priporočamo, da takšne bolnike zdravite z linezolidom le, če je možno natančno spremljanje vrednosti hemoglobina v krvi, krvne slike in števila trombocitov.

Če med zdravljenjem z linezolidom pride do pomembne mielosupresije, je treba z zdravljenjem prekiniti, razen v primerih, ko je to absolutno potrebno. V teh primerih je treba intenzivno spremljati krvno sliko in po potrebi uvesti tudi dodatne ukrepe zdravljenja.

Poleg tega, svetujemo tudi, da tedensko spremljate celotno krvno sliko (vključno s količino hemoglobina v krvi, trombociti ter številom levkocitov in diferencialno krvno sliko) pri vseh bolnikih, ki so zdravljeni z linezolidom, ne glede na izhodiščne izvide krvne slike.

V kliničnih študijah za sočutno uporabo je bila pri bolnikih, ki so jemali linezolid dlje od najdaljšega priporočenega časa zdravljenja 28 dni, zvečana pogostnost pojava hujše anemije. Ti bolniki so pogosteje potrebovali transfuzijo krvi. O primerih anemij, pri katerih je bila potrebna transfuzija krvi, so poročali tudi v obdobju trženja, pri čimer je bilo več takih primerov pri bolnikih, ki so jemali linezolid dlje od 28 dni.

Pri uporabi linezolida so poročali o laktacidozi. Pri bolnikih, pri katerih se med jemanjem linezolida pojavijo znaki in simptomi metabolne acidoze, ki vključujejo ponavljajočo se slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, nizko vrednost bikarbonatov ali hiperventilacijo, je potrebna takojšnja zdravniška oskrba.

V odprti študiji pri zelo bolnih bolnikih, ki so imeli s katetrom povezane okužbe krvnega obtoka, se je pri zdravljenju z linezolidom pokazala prekomerna smrtnost v primerjavi z vankomicinom/dikloksacilinom/oksacilinom [78/363 (21,5 %) v primerjavi z 58/363 (16,0 %)]. Stopnja smrtnosti je bila nabolj odvisna od statusa po Gramu pozitivne okužbe na začetku študije. Stopnja smrtnosti je bila podobna pri bolnikih z okužbami, povzročenimi izključno s po Gramu pozitivnimi bakterijami (verjetnost 0,96; 95 % interval zaupanja: 0,58-1,59), vendar je bila v kraku z linezolidom pomembno zvečana ( $p=0,0162$ ) v skupini bolnikov, ki so imeli na začetku študije okužbo z drugimi patogeni oz. so bili na začetku študije brez patogenov (verjetnost 2,48; 95 % interval zaupanja: 1,38-4,46). Največje neravnovesje se je pojavilo med zdravljenjem in v 7 dneh po prekinitvi zdravljenja. V kraku z linezolidom je tekom študije več bolnikov dobilo okužbo, povzročeno s po Gramu negativnimi bakterijami, in umrlo zaradi okužbe, povzročene s po Gramu negativnimi bakterijami, ter polimikrobnih okužb. Torej smemo linezolid pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv z znano ali možno sočasno okužbo s po Gramu negativnimi bakterijami uporabiti le, kadar ni na voljo alternativnega zdravljenja (glejte poglavje 4.1). V takšnem primeru je obvezna sočasna terapija proti po Gramu negativnim bakterijam.

V kontrolirane klinične preskuse niso bili vključeni bolniki z diabetičnim stopalom, preležaninami ali ishemičnimi lezijami, hudimi opeklinami ali gangreno. Zato so izkušnje o zdravljenju z linezolidom pri teh bolnikih omejene.

Linezolid je treba uporabljati še posebej previdno pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco in ga smemo bolniku predpisati le, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Priporočamo, da tudi bolnike s hudo jetrno insuficienco zdravite z linezolidom le, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

PsevdOMEMBRANSKI kolitis se pojavlja pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, tudi pri linezolidu. Zato je pomembno, da na to diagnozo pomislimo pri bolnikih z drisko po jemanju kateregakoli protibakterijskega zdravila. V primeru suma ali potrjenega kolitisa, povezanega z antibiotičnim zdravljenjem, je lahko prekinitve zdravljenja z linezolidom koristna. Uvesti je potrebno ustrezne ukrepe.

Z antibiotiki povezana driska in z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdOMEMBRANSKIM kolitisom in s *Clostridium difficile* povezano drisko, so bili opisani pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z linezolidom. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Pri vsakem bolniku je potrebno upoštevati zgornje diagnoze, če se razvije driska med ali po jemanju antibiotika. V primeru suma ali potrditve z antibiotiki povezane driske in z antibiotiki

povezanim kolitisom je potrebno zdravljenje z antibiotiki vključno z linezolidom, prekiniti in takoj izvajati ustrezne terapevtske ukrepe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v tem primeru kontraindicirana.

Učinkov terapije z linezolidom na normalno črevesno floro klinično niso preučevali.

Uporaba antibiotikov lahko občasno povzroči razrast na antibiotik neobčutljivih mikroorganizmov. Na primer: pri približno 3 % bolnikov, ki so v kliničnih raziskavah prejeli priporočene odmerke linezolida, se je pojavila kandidoza zaradi jemanja zdravila. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, uvedite ustrezne terapevtske ukrepe.

Varnosti in učinkovitosti linezolida pri terapiji, daljši od 28 dni, še niso preučili.

Med zdravljenjem z zdravilom Zyvoxid sta bili opisani periferna nevropatija in nevropatija vidnega živca, ki je v nekaterih primerih napredovala v izgubo vida, in sicer predvsem pri bolnikih, ki so zdravilo dobivali dlje kot 28 dni, kolikor znaša najdaljše priporočeno trajanje uporabe.

Vse bolnike je treba seznaniti, naj zdravnika obvestijo o motnjah vida, kot so spremembe v ostrini vida, spremembe barvnega zaznavanja, zamegljen vid ali okrnjenost vidnega polja. V teh primerih je po potrebi priporočena takojšnja oftalmološka ocena. Če bolniki jemljejo zdravilo Zyvoxid dlje od priporočenih 28 dni, je treba redno spremljati njihovo funkcijo vida.

Če se pojavi periferna ali optična nevropatija, je potrebno pretehtati nadaljnjo uporabo zdravila Zyvoxid glede na potencialno tveganje.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zyvoxid, so bile opisane konvulzije. Večina teh bolnikov je imela anamnezo napadov krčev ali dejavnike tveganja zanje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo za morebitno anamnezo napadov krčev povedati zdravniku.

Pri sočasni uporabi linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), so poročali o spontanah pojavih serotoninskega sindroma. Sočasna uporaba linezolida in serotonergičnih zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3) razen v primeru, ko je sočasna uporaba obeh zdravil nujna. V teh primerih je potrebno bolnike natančno opazovati glede znakov in simptomov serotoninskega sindroma, kot so kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija in nekoordiniranost. Če se znaki ali simptomi pojavijo, mora zdravnik razmisliti o prekinitvi enega ali obeh zdravil. V primeru, da sočasno zdravljenje s serotoninskimi zdravili ukinemo, se lahko pojavijo prekinitveni simptomi.

Linezolid je zmanjšal plodnost in povzročil nenormalno morfologijo spermijev pri odraslih podganjih samcih pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila približno enaka pričakovani stopnji izpostavljenosti pri človeku; morebitni učinki linezolida na moški reproduktivni sistem pri človeku niso znani (glejte poglavje 5.3).

To zdravilo vsebuje vir fenilalanina (aspartam) v odmerku 210 mg/30 ml (35 mg/5 ml). Zato je lahko ta pripravek škodljiv za bolnike s fenilketonurijo. Za njih priporočamo uporabo zdravila Zyvoxid v obliki infuzije ali tablet.

To zdravilo vsebuje fruktozo, sorbitol in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje približno 6 g saharoze na 30 ml odmerka (1 g/5 ml). To morajo upoštevati sladkorni bolniki.

To zdravilo vsebuje 51 mg natrija na 30 ml odmerka (8,5 mg/5 ml). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na 30 ml odmerka (4,6 mg/30 ml oz. 0,7 mg/5 ml).

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec encima monoaminooksidaze (MAOI). Podatki iz raziskav medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in podatki o varnosti uporabe linezolida pri bolnikih, ki že jemljejo druga zdravila, zaradi katerih bi lahko bili ogroženi zaradi inhibicije MAO, so zelo omejeni. Linezolida torej ne priporočamo v teh okoliščinah, razen če je možno skrbno opazovanje bolnikov in njihovo spremljanje z ustreznimi napravami (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri zdravih prostovoljcih z normalnim krvnim tlakom linezolid še dodatno okrepi povečanje krvnega tlaka, ki ga povzročita psevdofedrin ali fenilpropanolamin klorid. Sočasna uporaba linezolida s psevdofedrinom ali fenilpropanolaminom je povzročila povprečno povečanje sistoličnega krvnega tlaka reda velikosti od 30 do 40 mm Hg, medtem ko je sam linezolid povzročil povečanje od 11 do 15 mm Hg, sam psevdofedrin ali sam fenilpropanolamin povečanje od 14 do 18 mm Hg, placebo pa le povečanje od 8 do 11 mm Hg. Podobne raziskave pri preiskovancih s hipertenzijo še niso bile opravljene. Priporočamo, da odmerke zdravil z vazopresorskim delovanjem, npr. dopaminergičnih zdravil, pri sočasni uporabi z linezolidom skrbno titirate, da bi lahko pri bolniku dosegli želeni odziv.

Možno medsebojno delovanje z deksametorfanom so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Preiskovanci so dobili deksametorfan (dva 20 mg odmerka v razmiku 4 ur), z linezolidom ali brez njega. Pri normalnih preiskovancih, ki so sočasno jemali linezolid in deksametorfan, niso opažali simptomov serotoninskega sindroma (zmedenost, delirij, nemir, tremor, zardevanje, znojenje, hiperpireksija).

Izkušnje v obdobju trženja: poročali so o enem primeru pojava znakov serotoninskega sindroma pri bolniku, ki je sočasno jemal linezolid in deksametorfan. Zdravljenje z obema zdraviloma je bilo prekinjeno.

Med sočasno klinično uporabo linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), so poročali o spontanah pojavih serotoninskega sindroma. Sočasna uporaba zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Oskrba bolnikov, ki so na sočasnem zdravljenju z linezolidom in serotonergičnimi zdravili je opisana v poglavju 4.4.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali linezolid in manj kot 100 mg tiramina, niso opažali pomembnejšega presorskega odziva. To pomeni, da se je treba izogibati le prekomernemu uživanju tistih vrst hrane in pijač, ki vsebujejo veliko tiramina (npr. zrel sir, ekstrakti kvasa, nedestilirane alkoholne pijače in izdelki iz fermentirane soje, kot je denimo sojina omaka).

Linezolid se ne presnavlja prek encimskega sistema citokroma P450 (CYP) v opazni meri in ne zavira nobene od klinično pomembnih izooblik CYP pri človeku (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Podobno linezolid pri podganah ne inducira izoenzimov citokroma P450, zato pri njegovi uporabi ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi indukcije CYP450.

Študijo učinka rifampicina na farmakokinetiko linezolida so izvedli na 16 zdravih odraslih moških prostovoljcih. Aplicirali so 600 mg linezolida dvakrat na dan 2,5 dni z rifampicinom in 600 mg linezolida enkrat na dan 8 dni brez rifampicina. Rifampicin je zmanjšal  $C_{max}$  in AUC linezolida za povprečno 21 % (90 % CI, 15,27) oziroma 32 % (90 % CI, 27, 37). Mehanizem in klinični pomen te interakcije nista znana.

Ko so med zdravljenjem z linezolidom v ravnotežnem stanju dodali varfarin, je pri sočasni uporabi prišlo do 10-odstotnega zmanjšanja srednje vrednosti največjega INR in 5-odstotnega zmanjšanja AUC INR. Za bolnike, ki so sočasno prejemali varfarin in linezolid, ni zadostnih podatkov, da bi lahko ovrednotili klinični pomen teh izsledkov.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Ni ustreznih podatkov o uporabi linezolida pri nosečih ženskah. Raziskave na živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost zdravila (glejte poglavje 5.3). Potencialna nevarnost za ljudi obstaja.

Linezolida ne smemo uporabljati v času nosečnosti, razen če je to nujno potrebno, t.j. le če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje.

Podatki, dobljeni v raziskavah na živalih, kažejo, da linezolid in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko, zato mora doječa mati nehati dojit že pred začetkom terapije z linezolidom in tudi ves čas terapije ne sme dojit.

#### **4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolnike je treba opozoriti na nevarnost omotice v času zdravljenja z linezolidom in jim svetovati, naj v primeru pojava omotičnosti ne vozijo in ne upravljajo s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V spodnji tabeli so podani neželeni učinki, ki so se pojavili s pogostostjo  $\geq 0,1$  % ali so jih označili za resne, v kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 2.000 odraslih bolnikov, ki so priporočene odmerke linezolida prejeli do 28 dni.

Neželene učinke je občutilo približno 22 % bolnikov. Najpogostejši so bili glavobol (2,1 %), driska (4,2 %), navzea (3,3 %) in kandidoza (še posebej v ustih (0,8 %) in vaginalno (1,1 %) – glejte spodnjo tabelo).

Najpogostejši z zdravilom povezani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve zdravljenja, so bili: glavobol, driska, navzea in bruhanje. Prekinitve zdravljenja zaradi z zdravilom povezanih neželenih učinkov je bila potrebna pri približno 3 % bolnikov.

Dodatni neželeni učinki, opaženi v obdobju po začetku trženja zdravila, so prav tako vključeni v spodnjo tabelo in označeni s stopnjo pogostnosti »neznana«, ker iz razpoložljivih podatkov stopnje pogostnosti ni mogoče oceniti.

V spodnji preglednici so po skupini in pogostnosti navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot enem bolniku in s pogostnostjo, večjo kot pri placebo (zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)).

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Pogosti:	kandidoza (v ustih in nožnici), glivične okužbe
Občasni:	vaginitis
Neznana:	z antibiotiki povezan kolitis*, psevdomembranski kolitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Občasni:	levkopenija*, nevtropenija, trombocitopenija*, eozinofilija
Neznana:	mielosupresija*, pancitopenija*, anemija*†
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Neznana:	anafilaksija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Neznana:	laktacidoza*
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Občasni:	nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	glavobol, spremembe okusa (kovinski okus)
Občasni:	omotica, hipestezija, parestezije
Neznana:	serotoninški sindrom**, konvulzije*, periferna nevropatija*
<b>Očesne bolezni</b>	
Občasni:	zamegljen vid*
Neznana:	optična nevropatija*
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Občasni:	tinitus
<b>Srčne bolezni</b>	
Redki:	aritmija (tahikardija)
<b>Žilne bolezni</b>	
Občasni:	hipertenzija, flebitis, tromboflebitis
Redki:	tranzitorna ishemična ataka
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti:	driska, navzea, bruhanje
Občasni:	pankreatitis, gastritis, lokalizirana ali razširjena bolečina v trebuhu, zaprtje, suha usta, dispepsija, glositis, mehko blato, stomatitis, spremenjena barva ali motnje jezika
Neznana:	obarvanje površine zob
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Pogosti:	nenormalen izvid testov jetrne funkcije; zvišane vrednosti AST, ALT ali alkalne fosfataze
Občasni:	zvišan celotni bilirubin
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni:	urtikarija, dermatitis, diaforeza, srbenje, izpuščaji
Neznana:	mehurjasta koža, podobna kot pri opisih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize, angioedem, alopecija
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti:	zvišane vrednosti dušika v krvi v obliki sečnine
Občasni:	poliurija, zvišan kreatinin
Redki:	odpoved ledvic
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Občasni:	vulvovaginalne motnje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni:	mrzlica, utrujenost, zvišana telesna temperatura, bolečina na mestu injiciranja, večja žeja, lokalizirana bolečina



<b>Preiskave</b>	
<u>Biokemične preiskave</u>	
Pogosti:	zvišane vrednosti LDH, kreatin-kinaze, lipaze, amilaze ali glukoze v neteščem stanju znižani skupni proteini, albumin, natrij ali kalcij zvišan ali znižan kalij ali bikarbonat
Občasni:	zvišan natrij ali kalcij znižana glukoza v neteščem stanju zvišan ali znižan klorid
<u>Hematološke preiskave</u>	
Pogosti:	povečano število nevtrofilcev ali eozinofilcev znižan hemoglobin, hematokrit ali število eritrocitov povečano ali zmanjšano število trombocitov ali levkocitov
Občasni:	povečano število retikulocitov zmanjšano število nevtrofilcev

\* Glej poglavje 4.4

\*\* Glejte poglavji 4.3 in 4.5

† Glejte spodaj

V redkih primerih so med resne neželene učinke linezolida šteli naslednje reakcije: lokalizirane trebušne bolečine, tranzitorne ishemične atake in hipertenzijo.

† V kontroliranih kliničnih študijah, v katerih je zdravljenje z linezolidom trajalo do 28 dni, so o anemiji poročali pri manj kot 0,1 % bolnikov. V kliničnih študijah za sočutno uporabo je pri bolnikih s smrtno nevarnimi infekcijami in drugimi sočasnimi razlogi obolevnosti delež bolnikov, pri katerih se je razvila anemija pri jemanju linezolida ≤ 28 dni, znašal 2,5 % (33/1.326), pri tistih, ki so jemali linezolid dlje od 28 dni, pa 12,3 % (53/430). Delež primerov, pri katerih se je zaradi zdravljenja razvila hujša anemija in pri katerih je bila potrebna transfuzija krvi, je znašal 9 % (3/33) pri bolnikih, ki so se zdravili ≤ 28 dni, ter 15 % (8/53) pri bolnikih, ki so se zdravili dlje od 28 dni.

Varnostni podatki kliničnih študij pri več kot 500 pediatričnih bolnikih (od rojstva do 17. leta starosti) ne kažejo, da bi se varnostne značilnosti linezolida pri pediatričnih bolnikih razlikovale od tistih pri odraslih bolnikih.

### **Izkušnje v obdobju trženja**

Infekcijske in parazitske bolezni: z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom, potencialno povezanim s smrtno nevarnimi zapleti.

Bolezni prebavil: sprememba barve na površini zob.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnega antidota ni.

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, vendar pa bodo morda koristne naslednje informacije:

Priporočamo uvedbo podporne terapije in vzdrževanje glomerulne filtracije. V času 3-urne hemodialize se iz telesa izloči približno 30 % odmerka linezolida, ni pa podatkov o odstranjevanju linezolida s peritonealno dializo ali hemoperfuzijo. Tudi oba poglobitna presnovka linezolida se v določeni meri izločita s hemodializo.

Znaki toksičnosti zdravila pri podganah po odmerku 3.000 mg/kg/dan so bili zmanjšana aktivnost in ataksija, pri psih, ki so prejeli 2.000 mg/kg/dan, pa so opazili bruhanje in tremor.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge protimikrobne učinkovine  
Oznaka ATC: J01XX08

#### **Splošne lastnosti**

Linezolid je sintetično protibakterijsko zdravilo, ki sodi v nov razred protimikrobnih snovi, oksazolidinonov. *In vitro* je učinkovit proti aerobnim po Gramu pozitivnim bakterijam in anaerobnim mikroorganizmom. Linezolid s posebnim mehanizmom delovanja selektivno zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Natančneje povedano, linezolid se veže na bakterijske ribosome (mesto 23S na podenoti 50S) in preprečuje tvorbo funkcionalnega iniciacijskega kompleksa 70S, ki je bistvena komponenta procesa translacije.

*In vitro* je postantibiotično delovanje (PAE) linezolida na *Staphylococcus aureus* trajalo približno 2 uri. Pri meritvah na živalih je bil *in vivo* PAE 3,6 ur za *Staphylococcus aureus* in 3,9 ur za *Streptococcus pneumoniae*. V študijah na živalih je bil bistveni farmakodinamični parameter za učinkovitost zdravila dolžina časa, v katerem je njegova plazemska koncentracija presegala minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) za povzročitelja.

#### **Mejne vrednosti**

Mejni vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), ki ju je za stafilokoke in enterokoke postavil EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), sta  $\leq 4$  mg/za občutljive in  $> 4$  mg/l za rezistentne. Za streptokoke (vključno s *S. pneumoniae*) sta mejni vrednosti  $\leq 2$  mg/l za občutljive in  $> 4$  mg/l za rezistentne.

Mejni vrednosti MIC, ki nista vezani na vrsto, sta  $\leq 2$  mg/l za občutljive in  $> 4$  mg/l za rezistentne organizme. Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto.

Uporabljati ju je treba samo za organizme, za katere ni specifičnih mejnih vrednosti, in ne za vrste, za katere preskušanje občutljivosti ni priporočljivo.

#### **Občutljivost**

Prevalenca pridobljene rezistence pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o rezistenci mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je potrebno, poiščite nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca rezistence takšna, da je koristnost zdravila vprašljiva vsaj pri nekaterih vrstah okužb.

Kategorija
<u>Občutljivi mikroorganizmi</u>
<b>Po Gramu pozitivni aerobi:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Stafilokoki, negativni na koagulazo
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoki skupine C
Streptokoki skupine G
<b>Po Gramu pozitivni anaerobi:</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Peptostreptococcus</i> sp.

### Rezistentni mikroorganizmi

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria* sp.

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas* sp.

\* za na linezolid občutljive izolate je bila dokazana klinična učinkovitost pri potrjenih kliničnih indikacijah

Kljub temu, da linezolid kaže in vitro učinkovitost pri *Legionelli*, *Chlamydii pneumnoniae* in *Mycoplasmi pneumoniae*, pa za prikaz klinične učinkovitosti ni na voljo dovolj podatkov.

### **Rezistenca**

#### Navzkrižna rezistenca

Mehanizem delovanja linezolida se razlikuje od delovanja drugih vrst antibiotikov. *In vitro* raziskave s kliničnimi izolati (vključno z na meticilin rezistentnimi stafilokoki, na vankomicin rezistentnimi enterokoki ter na penicilin in eritromicin rezistentnimi streptokoki) kažejo, da je linezolid običajno učinkovit tudi proti mikroorganizmom, ki so rezistentni na enega ali več drugih vrst protimikrobnih zdravil.

Rezistenca proti linezolidu je povezana s točkovnimi mutacijami 23S rRNA.

Tako kot je dokumentirano za druge antibiotike, uporabljene pri bolnikih z okužbami, težavnimi za zdravljenje, in/ali za daljša obdobja, so tudi pri linezolidu opažali zmanjševanje občutljivosti. Rezistenca proti linezolidu je opisana pri enterokokih, *Staphylococcus aureus* in koagulaza-negativnih stafilokokih. To je bilo na splošno povezano z dolgotrajnim zdravljenjem in prisotnostjo protetičnih materialov ali nedreniranih abscesov. Če se v bolnišnici pojavijo proti antibiotikom rezistentni organizmi, je pomembno poudariti ukrepanje za nadzor nad okužbami.

### **Študije v pediatrični populaciji**

V odprti študiji pri otrocih od rojstva do 11. leta starosti so primerjali učinkovitost linezolida (10 mg/kg na 8 ur) in vankomicina (10–15 mg/kg na 6 ur) za zdravljenje okužb, ki so jih domnevno ali dokazano povzročili odporni grampozitivni patogeni (vključno z nozokomialno pljučnico, zapletenimi okužbami kože in kožnih struktur, katetrsko bakteriemijo, bakteriemijo neznanega izvora in drugimi okužbami). Delež kliničnih ozdravitev v CE populaciji je bil z linezolidom 89,3 % (134/150) in z vankomicinom 84,5 % (60/71) (95 % interval zaupanja: –4,9, 14,6).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Zdravilo Zyvoxid vsebuje predvsem (s)-linezolid, ki je biološko aktiven in se presnovi v neaktivne derivate.

### **Absorpcija**

Po peroralni uporabi se linezolid absorbira hitro in v veliki meri. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v roku 2 ur po zaužitju. Absolutna biološka uporabnost linezolida (peroralno in intravensko odmerjanje v križni raziskavi) je popolna (približno 100 %). Hrana nima bistvenega vpliva na absorpcijo linezolida. Absorpcija peroralne suspenzije je podobna absorpciji filmsko obloženih tablet.

Ugotovljeni  $C_{max}$  in  $C_{min}$  plazemski koncentraciji linezolida (povprečna in [SD]) v ravnotežju po dvakrat dnevem intravenskem odmerku po 600 mg sta bili 15,1 [2,5] mg/l in 3,68 [2,68] mg/l.

V drugi raziskavi sta bili ugotovljeni  $C_{max}$  in  $C_{min}$  po dvakrat dnevem peroralnem odmerku po 600 mg v ravnotežju 21,2 [5,8] mg/l in 6,15 [2,94] mg/l. Ravnotežno stanje je doseženo po drugem dnevu odmerjanja.

### **Porazdelitev**

Volumen porazdelitve linezolida v ravnotežnem stanju pri zdravih odraslih je povprečno 40-50 litrov in je približno enak celotni količini vode v telesu. Vezava na plazemske beljakovine je približno 31 % in ni odvisna od koncentracije.

Koncentracije linezolida so v študijah na omejenem številu prostovoljcev določali po večkratnem odmerjanju in v različnih telesnih tekočinah. Razmerje med linezolidom v slini in linezolidom v plazmi je bilo 1,2:1,0, za znoj pa je to razmerje znašalo 0,55:1,0. Razmerji za epiteljsko tekočino in alveolarne celice pljuč pa sta bili 4,5:1,0 in 0,15:1,0, merjeno pri  $C_{max}$  v ravnotežnem stanju. V manjši raziskavi pri bolnikih z ventrikulo-peritonealnim šantom in nevnetimi meningami je bilo po večkratnih odmerkih linezolida razmerje med linezolidom v cerebrospinalni tekočini in linezolidom v plazmi pri  $C_{max}$  0,7:1,0.

### **Presnova**

Linezolid se presnovi predvsem z oksidacijo morfolinskega obroča, in sicer v glavnem do dveh neaktivnih derivatov karboksilne kisline z odprtim obročem: aminoetoksiacetnokislinskega presnovka (PNU-142300) in hidroksietilglicinskega presnovka (PNU-142586). Hidroksietilglicinski presnovek (PNU-142586) je glavni presnovek linezolida pri človeku in menijo, da nastaja z neencimskim procesom. Aminoetoksiacetnokislinski presnovek (PNU-142300) pa nastaja v manjši količini. Odkrili so še druge, manj pomembne in neaktivne presnovke linezolida.

### **Izločanje**

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago do zmerno ledvično insuficienco se linezolid v ravnotežnem stanju izloča v seč predvsem v obliki presnovka PNU-142586 (40 %), prvotno zaužite (t.j. osnovne) učinkovine (30 %) in PNU-142300 (10 %). V blatu praktično ni osnovne učinkovine, le 6 % posameznega odmerka se izloči v obliki PNU-142586, 3 % pa v obliki PNU-142300. Razpolovna doba izločanja linezolida znaša povprečno 5-7 ur.

Neledvični očistek linezolida je približno 65 % celotnega očistka linezolida. Pri povečevanju odmerka linezolida je vidna manjša nelinearnost očistka, kar bi utegnila biti posledica manjšega ledvičnega in

neledvičnega očistka pri večjih koncentracijah linezolida. Ta razlika očistkov pa je majhna in ne vpliva na navidezno razpolovno dobo izločanja zdravila.

### ***Posebne skupine bolnikov***

**Bolniki z ledvično insuficienco:** V plazmi bolnikov s hudo ledvično insuficienco (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) so po enkratnem odmerku 600 mg linezolida ugotavljali 7 do 8-kratno povečanje stopnje izpostavljenosti obema poglavitnima presnovkoma linezolida, vendar pa ni bilo povečanja AUC za osnovno učinkovino. Četudi se določena količina poglavitnih presnovkov linezolida odstrani iz telesa pri hemodializi, pa je bila plazemska koncentracija presnovkov po enkratnem odmerku 600 mg linezolida po dializi še vedno znatno višja od tiste pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali z blago do zmerno ledvično insuficienco.

Pri 24 bolnikih s hudo ledvično insuficienco, od katerih jih je bilo 21 na redni hemodializi, so bile največje plazemske koncentracije dveh poglavitnih presnovkov po več dneh jemanja linezolida približno 10-krat večje od koncentracij pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Hemodializa ni vplivala na največje plazemske koncentracije linezolida.

Kliničnega pomena teh izsledkov niso ugotovili, saj so trenutno na voljo le omejeni podatki o varnosti zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**Bolniki z jetrno insuficienco:** Farmakokinetika linezolida, PNU-142300 in PNU-142586 pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco (razred A ali B po Child-Pughu) ni spremenjena. Farmakokinetike linezolida pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco (razred C po Child-Pughu) pa še niso raziskovali. Ker se linezolid presnovi z neencimskim procesom, ni pričakovati, da bi motnja delovanja jeter bistveno vplivala na njegovo presnovo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let):** Podatki o varnosti in učinkovitosti linezolida pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) so omejeni, zato uporaba linezolida pri tej starostni skupini ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2). Za določitev varnih in učinkovitih odmerkov bodo potrebne nadaljnje študije. Farmakokinetične študije so pokazale, da je bil po enkratnih in večkratnih odmerkih pri otrocih (starih od 1 tedna do 12 let) očistek linezolida (izračunan na kg telesne mase), večji pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih, a je z naraščanjem starosti upadal.

Po dnevnem dajanju 10 mg/kg linezolida na 8 ur otrokom, starim od 1 tedna do 12 let, je bila stopnja izpostavljenosti linezolidu približno enaka tisti, doseženi pri odraslih po dajanju 600 mg dvakrat na dan.

Pri novorojenčkih, starih do 1 teden, je sistemski očistek linezolida (izračunan na kg telesne mase) v prvem tednu življenja hitro naraščal. Torej je pri novorojenčkih po dnevnem dajanju 10 mg/kg linezolida na 8 ur sistemska izpostavljenost največja prvi dan po rojstvu. Pretirana akumulacija pri tem režimu odmerjanja v prvem tednu življenja ni verjetna, saj očistek v tem obdobju hitro narašča.

Pri mladostnikih (od 12. do 17. leta starosti) je bila po odmerku 600 mg farmakokinetika linezolida podobna farmakokinetiki pri odraslih. Zato je izpostavljenost pri mladostnikih, ki vsakodnevno dobivajo 600 mg na 12 ur, podobna kot pri odraslih, ki dobivajo enak odmerek.

Pri pediatričnih bolnikih z ventrikuloperitonealnim spojem (shuntom), ki so dobivali 10 mg linezolida na kg na 12 ur ali na 8 ur, so po posamičnem oz. večkratnem odmerjanju opazali variabilno koncentracijo linezolida v cerebrospinalnem likvorju.

Terapevtske koncentracije v cerebrospinalnem likvorju niso bile ne dosledno dosežene ne ohranjene. Zato linezolida ni priporočljivo uporabljati za empirično zdravljenje pediatričnih bolnikov z okužbami osrednjega živčevja.

**Starejši bolniki:** Pri bolnikih, starih 65 let ali več, farmakokinetika linezolida ni bistveno spremenjena.

Ženske: Nekateri farmakokinetični parametri linezolida so pri ženskah drugačni. Pri ženskah je volumen porazdelitve linezolida nekoliko manjši kot pri moških, povprečna vrednost očistka linezolida pa je zmanjšana za približno 20 % (korigirano na telesno maso). Plazemska koncentracija je pri ženskah večja, kar lahko deloma pripišemo tudi razliki v telesni masi. Ker pa se srednja razpolovna doba linezolida pri ženskah ne razlikuje bistveno od tiste pri moških, ni pričakovati bistvenega zvišanja plazemske koncentracije pri ženskah nad vrednosti, za katere je bilo ugotovljeno, da jih bolnice dobro prenašajo. Prilagajanje odmerkov torej ni potrebno.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linezolid je zmanjšal plodnost in uspešnost razmnoževanja pri podganjih samcih. Pri spolno zrelih živalih so bili ti učinki reverzibilni. Pri mladičih, ki so jih zdravili z linezolidom skoraj celotno dobo spolnega dozorevanja, pa učinki na plodnost niso bili reverzibilni. Opazili so nenormalno morfologijo spermijev v testisih odraslih podganjih samcev in hipertrofijo in hiperplazijo epitelijskih celic v obmodku. Dodajanje ni imelo vpliva na plodnost. Hipertrofije obmodka pri psih, ki so bili zdravljeni en mesec, niso opazili, kljub temu, da so bile prisotne očitne spremembe v teži prostate, testisev in obmodka.

Raziskave reprodukcijske toksičnosti pri miših in podganah niso pokazale znakov teratogenega delovanja linezolida pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja ali enaka pričakovani stopnji izpostavljenosti pri človeku. Enake koncentracije linezolida pa so povzročile toksične učinke pri mišjih samicah in so bile povezane s povečano umrljivostjo embrijev, vključno z izgubo celotnega zaroda, znižano telesno maso plodov in poslabšanje normalne genetske predispozicije za sternalne variacije pri posamezni vrsti miši. Pri podganjih samicah smo zaznali blago toksičnost pri izpostavljenostih, ki so bile nižje od pričakovane klinične izpostavljenosti. Opazili so blago toksičnost ploda, ki se je kazala v obliki zmanjšane telesne mase ploda, zmanjšane osifikacije sternuma, zmanjšane stopnje preživetja mladičev in blage zakasnitve v dozorevanju. Pri teh mladičih so po parjenju opazili znake reverzibilnega in od odmerka odvisnega povečanja predimplantacijskih izgub z ustreznim upadom plodnosti. Pri kuncih se je manjša telesna masa ploda pojavila le v primeru toksičnih učinkov na samico-mater (klinični znaki, zmanjšano pridobivanje telesne mase, manjše uživanje hrane) pri nizkih izpostavljenostih, 0,06-kratnih v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku na podlagi AUC. Znano je, da je ta živalska vrsta občutljiva za učinke antibiotikov.

Pri doječih podganah se linezolid in njegovi presnovki izločajo v mleko, njihove koncentracije v mleku pa so večje od koncentracije v plazmi samic.

Pri podganah in psih je linezolid povzročil reverzibilno mielosupresijo.

Pri podganah, ki so linezolid dobivale peroralno 6 mesecev, so ob odmerku 80 mg/kg/dan opazili minimalno do blago degeneracijo aksonov ishiadičnih živcev; minimalno degeneracijo ishiadičnega živca so ob tem odmerku opazili tudi pri 1 samcu na vmesni avtopsiji po 3 mesecih. Za proučitev ugotovitev o degeneraciji vidnega živca je bila narejena občutljiva morfološka ocena perfuzijsko fiksiranih tkiv. Po 6 mesecih uporabe je bila minimalna do zmerna degeneracija vidnega živca opazna pri 2 od 3 podganjih samcev, toda neposredna povezanost z zdravilom je vprašljiva zaradi akutne narave spremembe in njene asimetrične porazdelitve. Ugotovljena degeneracija vidnega živca je bila mikroskopsko primerljiva spontani enostranski degeneraciji vidnega živca, opisani pri starajočih se podganah, in lahko bi šlo le za poslabšanje pogoste osnovne spremembe.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti niso pokazali posebnih dodatnih tveganj za človeka poleg tistih, ki so že navedena v drugih poglavjih tega dokumenta. Raziskav kancerogenosti oz. onkogenosti niso opravili zaradi kratkega časa zdravljenja in dejstva, da niso opazili genotoksičnih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- saharoza
- manitol (E421)
- mikrokristalna celuloza (E460)
- natrijev karmelozat (E466)
- aspartam (E951)
- brezvodni koloidni slijev dioksid (E551)
- natrijev citrat (E331)
- ksantanski gumi (E415)
- natrijev benzoat (E211)
- brezvodna citronska kislina (E330)
- natrijev klorid
- prečiščena voda
- sladila (fruktoza, maltodekstrin, monoamonijev glicirizinat, sorbitol)
- aroma pomaranče (etanol), aroma pomarančne kreme, aroma poprove mete, aroma vanilije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Pred pripravo suspenzije: 2 leti.

Po pripravi suspenzije: 3 tedne.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pred pripravo suspenzije: vsebnik naj bo tesno zaprt.

Po pripravi suspenzije: vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Stekleničke iz stekla jantarne barve (tip III), ki vsebujejo količino 240 ml, v kateri je 66 g zrnca za peroralno suspenzijo. Vsaka steklenička ima polipropilensko navojno zaporko, varno za otroke, in je pakirana v škatlo z 2,5 ml/5 ml odmerno žličko.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Razrahljajte zrnca in jih raztopite s 123 ml vode v dveh približno enakih delih, da nastane 150 ml suspenzije za peroralno uporabo. Med posameznimi dodatki vode suspenzijo močno pretresite.

Pred uporabo stekleničko nekajkrat nežno obrnite, a je ne stresajte.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-2121/09

**9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

28.12.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.12.2010