

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Linezolid Accord 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 2 mg linezolida. Ena infuzijska vreča s 300 ml raztopine vsebuje 600 mg linezolida. Pomožne snovi z znanim učinkom: 300 ml vsebuje tudi 13,7 g glukoze in 114 mg natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Izotonična, bistra, brezbarvna do rumena raztopina, ki ne vsebuje vidnih delcev, z vrednostjo pH v razponu 4,0–5,0 in osmolarnostjo v razponu 270–330 mOsmol/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolnišnična pljučnica

Pljučnica v domačem okolju

Zdravilo Linezolid Accord je indicirano pri odraslih za zdravljenje pljučnice v domačem okolju in bolnišnične pljučnice, kadar vemo oziroma sumimo, da so povzročitelji občutljivi po Gramu pozitivne bakterije. Pri odločanju o tem, ali je zdravilo Linezolid Accord ustrezno za zdravljenje, je treba upoštevati rezultate mikrobioloških testov ali podatke o prevalenci odpornosti na protibakterijska zdravila med po Gramu pozitivnimi bakterijami (za ustrezne mikroorganizme 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 treba sočasno uvesti specifično zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo Linezolid Accord je indicirano pri odraslih 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 drugih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V takšnem primeru je obvezno sočasno zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Zdravljenje z linezolidom lahko začnemo samo v bolnišničnem okolju in po posvetu z ustreznim specialistom, kot je mikrobiolog ali specialist za nalezljive bolezni.

Potrebno je upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za začetno zdravljenje lahko uporabljamo Linezolid Accord raztopino za infundiranje. Pri bolnikih, pri katerih ste zdravljenje začeli s parenteralnim pripravkom, lahko preidete na peroralni pripravek takoj, ko je to klinično indicirano. V takšnih okoliščinah ni treba prilagajati odmerka, saj je biološka uporabnost linezolida po peroralni uporabi približno 100 %

Priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja pri odraslih

Trajanje zdravljenja je odvisno od povzročitelja bolezni, mesta in resnosti okužbe ter kliničnega odziva bolnika.

Naslednja priporočila glede trajanja zdravljenja temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj. Za nekatere vrste okužb je lahko primerno krajše trajanje zdravljenja, vendar ga v kliničnih preskušanjih še niso ocenili.

Najdaljše trajanje zdravljenja je 28 dni. Varnosti in učinkovitosti linezolida pri zdravljenju, daljšem od 28 dni, še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

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

Priporočeni odmerki za raztopino za infundiranje so navedeni spodaj:

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost linezolida pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutni razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši: Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična okvara: Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Huda ledvična okvara (tj. očistek kreatinina < 30 ml/min): Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi neznanega kliničnega pomena izpostavljenosti visokim koncentracijam (do 10-krat) dveh glavnih presnovkov linezolida, je pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco treba linezolid uporabljati posebej previdno in le, 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.

Jetrna okvara: Prilagajanje odmerka ni potrebno. Ker pa so klinični podatki omejeni, je 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, dvakrat na dan.

Način dajanja: intravensko uporaba.

Infundiranje raztopine za infundiranje naj traja od 30 do 120 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 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 spremljanje bolnikov in 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-HT₁ (triptani), neposredno in posredno delujoči simpatikomimetiki (vključno z adrenergičnimi bronhodilatatorji, psevdoefedrinom in fenilpropanolaminom), vazopresorji (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergična zdravila (npr. dopamin, dobutamin), petidin ali buspiron.

Podatki iz študij na živalih kažejo, da linezolid in njegovi presnovki lahko prehajajo v mleko samice, zato mora doječa mati nehati dojiti že pred začetkom zdravljenja z linezolidom in ne sme dojiti ves čas zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri bolnikih, ki so prejeli linezolid, so poročali 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 povezano s trajanjem zdravljenja. Starejši bolniki, ki se zdravijo z linezolidom, so lahko bolj ogroženi za pojav krvne diskrazije v primerjavi z mlajšimi. Do trombocitopenije lahko pogosteje pride pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, ne glede na to, ali se zdravijo z dializo ali ne, in pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro. Zato je treba pri naslednjih bolnikih skrbno spremljati krvno sliko: 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 ali zmerno do hudo jetrno okvaro, če zdravljenje traja več kot 10 do 14 dni. Takšne bolnike zdravite z linezolidom le, kadar 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 zdravljenje absolutno treba nadaljevati. V teh primerih je treba intenzivno spremljati krvno sliko in po potrebi uvesti tudi dodatne ukrepe zdravljenja.

Prav tako je priporočeno, da tedensko spremljate celotno krvno sliko (vključno s količino hemoglobina v krvi, trombociti ter številom in diferencialno krvno sliko levkocitov) 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 čemer je bilo več takih primerov pri bolnikih, ki so jemali linezolid dlje od 28 dni.

V obdobju trženja so poročali o primerih sideroplastne anemije. V primerih, ko je bil čas nastopa znan, je večina bolnikov prejela zdravljenje z linezolidom dlje od 28 dni. Večina bolnikov je po prekinitvi zdravljenja z linezolidom v celoti ali delno okrevala, z ali brez zdravljenja anemije.

Neravnovesje umrljivosti v kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli s katetrom povezane po Gramu pozitivne okužbe krvnega obtoka

V odprti študiji pri resno bolnih bolnikih, ki so imeli s katetrom povezane intravaskularne okužbe, so pri zdravljenju z linezolidom opazili prekomerno umrljivost v primerjavi z vankomicinom/dikloksacilinom/oksacilinom [78/363 (21,5 %) v primerjavi z 58/363 (16,0 %)]. Stopnja umrljivosti je bila najbolj odvisna od statusa po Gramu pozitivne okužbe na začetku študije. Stopnja umrljivosti je bila podobna pri bolnikih z okužbami, povzročenimi izključno s po Gramu pozitivnimi bakterijami (razmerje obetov 0,96; 95 % interval zaupanja: 0,58–1,59), vendar je bila v skupini 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 (razmerje obetov 2,48; 95-% interval zaupanja: 1,38–4,46). Največje neravnovesje se je pojavilo med zdravljenjem in v 7 dneh po prekinitvi zdravljenja. V skupini z linezolidom je v času študije več bolnikov dobilo okužbo, povzročeno s po Gramu negativnimi bakterijami, in umrlo zaradi okužbe, povzročene s po Gramu negativnimi bakterijami in zaradi polimikrobnih okužb. Linezolid torej 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 drugih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.1). V takšnem primeru je obvezno sočasno zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Z antibiotiki povezana diareja in kolitis

Z antibiotiki povezana diareja in z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom in z bakterijo *Clostridium difficile* povezano diarejo, so bili opisani pri uporabi skoraj vseh antibiotikov, vključno z linezolidom. Resnost obolenja lahko sega od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Pri vsakem bolniku s hudo diarejo med ali po jemanju linezolida, je treba upoštevati zgornje diagnoze. V primeru suma ali potrditve z antibiotiki povezane diareje ali z antibiotiki povezanega kolitisa je treba zdravljenje s protibakterijskimi zdravili, vključno z linezolidom, prekiniti in nemudoma uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v tem primeru kontraindicirana.

Laktacidoza

Pri uporabi linezolida so poročali o laktacidozi. Pri bolnikih, pri katerih se med jemanjem linezolida pojavijo znaki in simptomi metabolne acidoze, vključno s ponavljajočo se navzeo ali bruhanjem, bolečino v trebuhu, nizko vrednostjo natrijevega hidrogenkarbonata ali hiperventilacijo, je potrebna takojšnja zdravniška oskrba. Če se pojavi laktacidoza, je treba koristiti nadaljnje uporabe linezolida pretehtati v primerjavi z morebitnim tveganjem.

Mitohondrijska disfunkcija

Linezolid zavira sintezo beljakovin v mitohondriju. Posledica tega zaviranja je lahko pojav neželenih učinkov, kot so laktacidoza, anemija in nevropatija (optična in periferna); ti učinki so bolj pogosti, ko zdravilo uporabljamo dlje kot 28 dni.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) in opioidi (glejte poglavje 4.5), so poročali o spontanah pojavih serotoninskega sindroma. Sočasna uporaba linezolida in serotonergičnih zdravil je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), razen v primeru, ko je sočasna uporaba teh zdravil nujna. V teh primerih je treba bolnike natančno spremljati glede pojava 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 prekinitve sočasnega zdravljenja s serotonergičnim zdravilom se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Hiponatriemija in SIADH

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z linezolidom, so poročali o primerih hiponatriemije in/ali sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Priporočljivo je, da se pri bolnikih s tveganjem za pojav hiponatriemije, kot so starejši bolniki ali bolniki, ki jemljejo zdravila, ki lahko znižajo raven natrija v krvi (npr. tiazidni diuretiki, kot je hidroklorotiazid), redno spremlja raven natrija v serumu.

Periferna in optična nevropatija

Med zdravljenjem z linezolidom so bili opisani periferna nevropatija, optična nevropatija in optični nevritis, ki je v nekaterih primerih napredoval v izgubo vida. Te pojave so opazili predvsem pri bolnikih, ki so zdravilo dobivali dlje kot 28 dni, kolikor znaša najdaljše priporočeno trajanje zdravljenja.

Vsem bolnikom je treba svetovati, 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 Linezolid Accord dlje od priporočenih 28 dni, je treba redno spremljati njihovo funkcijo vida.

Če se pojavi periferna ali optična nevropatija, je treba pretehtati nadaljnjo uporabo zdravila Linezolid Accord glede na potencialno tveganje.

Če linezolid uporabljajo bolniki, ki trenutno jemljejo ali so nedavno jemali antimikobakterijska zdravila za zdravljenje tuberkuloze, lahko obstaja povečano tveganje za nevropatije.

Konvulzije

Pri bolnikih, zdravljenih z linezolidom, so bile opisane konvulzije. Večina teh bolnikov je imela anamnezo epileptičnih napadov ali dejavnike tveganja zanje. Bolnikom je treba svetovati, naj povejo zdravniku, če imajo anamnezo epileptičnih napadov.

Zaviralci monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilen neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAO), vendar pri odmerkih, ki se uporabljajo za protibakterijsko zdravljenje, nima antidepresivnega delovanja. Podatki iz študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in iz študij varnosti linezolida pri bolnikih z drugimi osnovnimi boleznimi in/ali tistih, ki sočasno jemljejo tudi druga zdravila, zaradi katerih bi lahko bili v nevarnosti zaradi zaviranja encima MAO, so zelo omejeni. Zaradi tega uporaba linezolida v teh okoliščinah ni priporočljiva, razen če je možno skrbno spremljanje bolnikov in njihov nadzor (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Uporaba s hrano z visoko vsebnostjo tiramina

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

Superinfekcija

Učinkov zdravljenja z linezolidom na normalno črevesno floro v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

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

Posebne skupine bolnikov

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

Priporočljivo je, da se bolnike s hudo jetrno insuficienco zdravi z linezolidom le, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara plodnosti

Linezolid je reverzibilno 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).

Klinična preskušanja

Varnost in učinkovitost linezolida pri zdravljenju, daljšem od 28 dni, še nista bili dokazani.

V kontrolirana klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki z diabetičnim stopalom, preležaninami ali ishemičnimi lezijami, hudimi opeklinami ali gangreno. Zato so izkušnje z zdravljenjem z linezolidom pri teh bolnikih omejene.

Pomožne snovi

En ml raztopine vsebuje 45,7 mg (tj. 13,7 g/300 ml) glukoze. To morajo upoštevati sladkorni bolniki ali bolniki z drugimi stanji, ki so povezana z moteno toleranco za glukozo.

Zdravilo vsebuje 114 mg natrija na 300 ml enoto, kar glede na WHO ustreza 5,7 % priporočenega najvišjega dnevnega vnosa natrija pri odraslih, ki znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec encima monoaminooksidaze (MAO). Podatki iz študij 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 zaviranja MAO, so zelo omejeni. Linezolida torej ni priporočljivo uporabljati v teh okoliščinah, razen če je možno skrbno spremljanje bolnikov in njihov nadzor (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Morebitne interakcije, ki lahko povzročijo povečanje krvnega tlaka

Pri zdravih prostovoljcih z normalnim krvnim tlakom linezolid še dodatno okrepi zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzročita psevdoefedrin ali fenilpropanolaminijev klorid. Sočasna uporaba linezolida s psevdoefedrinom ali fenilpropanolaminom je povzročila povprečno zvišanje sistoličnega krvnega tlaka od 30 do 40 mmHg, medtem ko je sam linezolid povzročil zvišanje od 11 do 15 mmHg, sam psevdoefedrin ali sam fenilpropanolamin zvišanje od 14 do 18 mmHg, placebo pa zvišanje le od 8 do 11 mmHg. Podobne študije pri preiskovancih s hipertenzijo niso bile opravljene. Priporočeno je, da odmerke zdravil z adrenergičnim delovanjem, vključno z dopaminergiki, pri sočasni uporabi z linezolidom skrbno titirate, da bi lahko pri bolniku dosegli želeni odziv.

Morebitne serotonergične interakcije

Možno medsebojno delovanje z dekstrometorfanom so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Preiskovanci so dobili dekstrometorfan ((dva odmerka po 20 mg, v razmiku 4 ur), z linezolidom ali brez njega. Pri normalnih preiskovancih, ki so sočasno jemali linezolid in dekstrometorfan, niso opazili 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 dekstrometorfan. Znaki serotoninskega sindroma so po prekinitvi zdravljenja z obema zdraviloma izzveneli.

Med sočasno klinično uporabo linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) in opiodi, so poročali o pojavih serotoninskega sindroma. Sočasna uporaba teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), oskrba bolnikov, pri katerih je sočasno zdravljenje z linezolidom in serotonergičnimi zdravili nujno, pa je opisana v poglavju 4.4.

Uporaba s hrano z visoko vsebnostjo tiramina

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali linezolid in manj kot 100 mg tiramina, niso opazili 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).

Zdravila, ki se presnavljajo preko citokroma P450

Linezolid se ne presnavlja preko 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 izoencimov citokroma P450, zato pri njegovi uporabi ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi indukcije CYP450.

Rifampicin

Študijo učinka rifampicina na farmakokinetiko linezolida so izvedli na 16 zdravih odraslih moških prostovoljcih, ki so jim dali 600 mg linezolida dvakrat na dan 2,5 dni z ali brez sočasnega rifampicina v odmerku 600 mg enkrat na dan 8 dni. Rifampicin je znižal vrednost C_{max} in AUC linezolida za povprečno 21 % [90-% IZ, 15,27] oziroma 32 % [90-% IZ, 27, 37]. Mehanizem in klinični pomen tega medsebojnega delovanja nista znana.

Varfarin

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi linezolida pri nosečnicah so na voljo omejeni podatki. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi obstaja.

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

Dojenje

Podatki iz študij na živalih kažejo, da linezolid in njegovi presnovki lahko prehajajo v mleko samice, zato mora doječa mati nehati dojiti že pred začetkom zdravljenja z linezolidom in ne sme dojiti ves čas zdravljenja.

Plodnost

V študijah na živalih je linezolid povzročil zmanjšanje plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba opozoriti na nevarnost omotice ali znake motenj vida (kot opisano v poglavjih 4.4 in 4.8) v času zdravljenja z linezolidom in jim svetovati, naj v primeru pojava navedenih znakov ne vozijo in upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

V spodnji preglednici so podani neželeni učinki s pogostnostjo, ki temelji na podatkih o neželenih učinkih iz vseh vzrokov iz kliničnih študij, v katere je bilo vključenih več kot 2.000 odraslih bolnikov, ki so priporočene odmerke linezolida prejeli do 28 dni.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili diareja (8,9 %), glavobol (4,2 %), navzea (6,9 %) in bruhanje (4,3 %).

Najpogosteje opisani z zdravilom povezani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, so bili glavobol, diareja, navzea in bruhanje. Prekinitev zdravljenja zaradi z zdravilom povezanih neželenih učinkov je bila potrebna pri približno 3 % bolnikov

Dodatni neželeni učinki, opaženi v obdobju trženja zdravila, so prav tako vključeni v spodnjo preglednico in označeni s stopnjo pogostnosti "neznana pogostnost", ker stopnje pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Med zdravljenjem z linezolidom so opazili naslednje neželene učinke in o njih poročali s sledečo pogostnostjo: 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	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 ($< 1/10.000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, kandidoza v ustih, kandidoza v nožnici,	z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembr			

	glivične okužbe	anskim kolitisom*, vaginitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija*, anemija*†	pancitopenija*, levkopenija*, nevtropenija*, eozinofilija	sideroblastna anemija*		mielosupresija*
Bolezni imunskega sistema			anafilaksija		
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija	laktacidoza*		
Psihiatrične motnje	nespečnost				
Bolezni živčevja	glavobol, spremembe okusa (kovinski okus), omotica	konvulzije*, periferna nevropatija*, hipestezija, parestezije			serotoninski sindrom**,
Očesne bolezni		optična nevropatija*, zamegljen vid*	okrnjenost vidnega polja*		optični nevritis*, izguba vida*, spremembe v ostrini vida*, spremembe barvnega zaznavanja*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus			
Srčne bolezni		aritmija (tahikardija)			
Žilne bolezni	hipertenzija	tranzitorna ishemična ataka, flebitis, tromboflebitis			
Bolezni prebavil	diareja, navzea, bruhanje, lokalizirana ali razširjena bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija	pankreatitis, gastritis, abdominalna distenzija, suha usta, glositis, mehko blato, stomatitis, spremenjena barva ali spremembe na jeziku	obarvanje površine zob		
Bolezni jeter,	nenormalen	zvišana			

žolčnika in žolčevodov	izvid testov jetrne funkcije; zvišane vrednosti AST, ALT ali alkalne fosfataze	vrednost celokupnega bilirubina			
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj	angioedem, urtikarija, bulozni dermatitis, dermatitis, diaforeza	toksična epidermalna nekroliza [#] , Stevens-Johnsonov sindrom [#] , preobčutljivostni vaskulitis		alopecija
Bolezni sečil	zvišane vrednosti dušika v krvi v obliki sečnine	odpoved ledvic, zvišana vrednost kreatinina, poliurija			
Motnje reprodukcije in dojk		vulvovaginalne motnje			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, lokalizirana bolečina	mrzlica, utrujenost, bolečina na mestu injiciranja, večja žeja			
Preiskave	<u>biokemične preiskave</u> zvišane vrednosti LDH, kreatin-kinaze, lipaze, amilaze ali glukoze v neteščem stanju; znižana vrednost celokupnih beljakovin, albumina, natrija ali kalcija; zvišane ali znižane vrednosti kalija ali natrijevega hidrogenkarbonata <u>hematološke preiskave</u> zvišano število nevtrofilcev	<u>biokemične preiskave</u> zvišane vrednosti natrija ali kalcija; znižana glukoza v neteščem stanju; zvišana ali znižana vrednost klorida <u>hematološke preiskave</u> zvečano število retikulocitov;			

	ali eozinofilcev; znižane vrednosti hemoglobina, hematokrita ali števila eritrocitov; zvečano ali zmanjšano število trombocitov ali levkocitov	zmanjšano število nevtrofilcev			
--	--	--------------------------------------	--	--	--

* Glej poglavje 4.4

** Glejte poglavji 4.3 in 4.5

Pogostnost neželenih učinkov ocenjena z uporabo »Pravila 3«

† Glejte spodaj

V redkih primerih so med resne neželene učinke linezolida šteli naslednje: lokalizirana bolečina v trebuhu, tranzitorne ishemične atake in hipertenzija.

† V kontroliranih kliničnih preskušanjih, v katerih je zdravljenje z linezolidom trajalo do 28 dni, so o anemiji poročali pri 2,0 % bolnikov. V kliničnih študijah sočutne uporabe je pri bolnikih s smrtno nevarnimi okužbami 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 resna 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.

Pediatrična populacija

Podatki o varnosti iz kliničnih študij pri več kot 500 pediatričnih bolnikih (od rojstva do 17. leta starosti) ne kažejo, da bi se varnostni profil linezolida pri pediatričnih bolnikih razlikoval od tistega pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ni.

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

Priporočljiva je uvedba podpornega zdravljenja 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 glavna 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 učinkovin, oksazolidinonov. In vitro je učinkovit proti aerobnim po Gramu pozitivnim bakterijam in anaerobnim mikroorganizmom. Linezolid s posebnim mehanizmom delovanja selektivno zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Veže se na mesto na bakterijskem ribosomu (mesto 23S na podenoti 50S) in preprečuje tvorbo funkcionalnega iniciacijskega kompleksa 70S, ki je bistvena komponenta procesa translacije.

In vitro je postantibiotično delovanje (PAE – *postantibiotic effect*) linezolida na *Staphylococcus aureus* trajal približno 2 uri. Pri meritvah na živalskih modelih je bil *in vivo* PAE 3,6 ur za bakterijo *Staphylococcus aureus* in 3,9 ur za bakterijo *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

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), ki jih je postavil EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) so za stafilokoke in enterokoke za občutljivost ≤ 4 mg/l, za odpornost pa > 4 mg/l. Za streptokoke (vključno s *S. pneumoniae*) so mejne vrednosti za občutljivost ≤ 2 mg/l, za odpornost pa > 4 mg/l.

Mejne vrednosti MIK, ki niso vezane na vrsto, so za občutljivost ≤ 2 mg/l in odpornost > 4 mg/l. Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIK za posamezno vrsto. Uporabljati ju je treba samo za mikroorganizme, za katere ni specifičnih mejnih vrednosti, in ne za vrste, za katere preizkušanje občutljivosti ni priporočljivo.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene rezistence pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato so lokalni podatki o rezistenci mikroorganizmov zaželeni, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi poiščite nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca rezistence takšna, da je koristnost zdravila vprašljiva vsaj pri nekaterih vrstah okužb.

Kategorija
<u>Občutljivi mikroorganizmi</u>
Po Gramu pozitivni aerobi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *

Stafilokoki, negativni na koagulazo

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Streptokoki skupine C

Streptokoki skupine G

Po Gramu pozitivni anaerobi:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus species

Rezistentni mikroorganizmi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria sp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas sp.

* Za občutljive izolate je bila dokazana klinična učinkovitost pri potrjenih kliničnih indikacijah. Čeprav uporaba linezolida kaže na določeno dejavnost *in vitro* proti bakterijam *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* in *Mycoplasma pneumoniae*, za določanje klinične učinkovitosti ni na voljo dovolj podatkov.

Rezistenca

Navzkrižna rezistenca

Mehanizem delovanja linezolida se razlikuje od delovanja drugih vrst antibiotikov. In vitro študije 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 na linezolid je povezana s točkovnimi mutacijami 23S rRNA.

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

Podatki iz kliničnih preskušanj

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 6-24 ur) za zdravljenje okužb, ki so jih domnevno ali dokazano povzročili odporni po Gramu pozitivni patogeni (vključno z bolnišnično pljučnico, zapletenimi okužbami kože in kožnih struktur, katetrsko bakteriemijo, bakteriemijo neznanega izvora in drugimi okužbami). Delež kliničnih ozdravitev v klinično ovrednoteni 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 Linezolid Accord vsebuje predvsem (s)-linezolid, ki je biološko aktiven in se presnovi v neaktivne derivate.

Absorpcija

Linezolid se po peroralnem odmerku hitro in v velikem obsegu absorbira.

Najvišje plazemske koncentracije so dosežene v roku 2 ur po prejetem odmerku.

Absolutna biološka uporabnost linezolida (peroralno in intravensko odmerjanje v navzkrižni študiji) je popolna (približno 100 %). Hrana nima pomembnega vpliva na absorpcijo linezolida.

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

V drugi študiji sta bili vrednosti C_{max} in C_{min} po peroralnem odmerku 600 mg, prejetem dvakrat dnevno v stanju dinamičnega ravnovesja, določeni na 21,2 [5,8] mg/ml oziroma 6,15 [2,94] mg/ml. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo do drugega dneva odmerjanja.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve linezolida v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih odraslih je povprečno približno 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 stanju dinamičnega ravnovesja. V manjši študiji 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.

Biotransformacija

Linezolid se presnovi predvsem z oksidacijo morfolinskega obroča, in sicer v glavnem do dveh neaktivnih derivatov karboksilne kisline z odprtim obročem: aminoetoksiacetnoksilinskega 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. Aminoetoksiacetnoksilinski 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 stanju dinamičnega ravnovesja izloča s sečem predvsem v obliki presnovka PNU-142586 (40 %), 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. Razpolovni čas izločanja linezolida znaša povprečno 5-7 ur.

Neledvični očistek linezolida znaša 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 navidezni razpolovni čas izločanja zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara: V plazmi bolnikov s hudo ledvično insuficienco (tj. očistek kreatinina < 30 ml/min) so po enkratnem odmerku 600 mg linezolida ugotovili 7 do 8-kratno povečanje izpostavljenosti obema glavnima presnovkoma linezolida, vendar pa ni bilo povečanja AUC za osnovno učinkovino. Četudi se določena količina glavnih 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 glavnih presnovkov po več dneh jemanja linezolida približno 10-krat večje od koncentracij pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Hemodializa ni vplivala na najvišje 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).

Jetrna okvara: Omejeni podatki kažejo, da 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) še niso raziskovali. Ker se linezolid presnavlja z neencimskim procesom, ni pričakovati, da bi motnja delovanja jeter bistveno vplivala na njegovo presnovo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija (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 priporočena (glejte poglavje 4.2). Za določitev varnih in učinkovitih odmerkov so 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 izpostavljenost linezolidu približno enaka tisti, doseženi pri odraslih po dajanju 600 mg dvakrat na dan.

Pri novorojenčkih, starih do 1 tedna, 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. Prekomerna 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 šantom, ki so dobivali 10 mg linezolida na kg na 12 ur ali na 8 ur, so po enkratnem oz. večkratnem odmerjanju opažali spremenljivo koncentracijo linezolida v cerebrospinalni tekočini. Terapevtske koncentracije v cerebrospinalni tekočini niso bile ne dosledno dosežene ne ohranjene. Zato linezolida ni priporočljivo uporabljati za empirično zdravljenje pediatričnih bolnikov z okužbami osrednjega živčevja.

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

Ženske bolnice: 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 srednji razpolovni čas linezolida pri ženskah ne razlikuje bistveno od tistega 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 na ravni izpostavljenosti, ki je približno enaka kot pri ljudeh, zmanjšal plodnost in uspešnost razmnoževanja podganjih samcev. 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 epididimisa. Opazili so, da linezolid vpliva na dozorevanje podganjih semenčic. Dodajanje testosterona ni imelo vpliva na z linezolidom povzročene učinke na plodnost. Hipertrofije epididimisa pri psih, ki so bili zdravljeni en mesec, niso opazili, kljub temu, da so bile prisotne očitne spremembe v teži prostate, testisov in epididimisa.

Študije 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 zarodkov, vključno z izgubo celotnega zaroda, znižano telesno maso plodov in poslabšanjem normalne genetske predispozicije za sternalne variacije pri posamezni vrsti miši. Pri podganjih samicah so zaznali blago toksičnost pri izpostavljenostih, ki so bile nižje od pričakovane klinične izpostavljenosti. Opažali so blago toksičnost za plod, 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 opažali znake reverzibilnih in od odmerka odvisnih 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 podganah v laktaciji 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 6 mesecev peroralno prejemale linezolid, je bila pri odmerkih 80 mg/kg/dan opažena nereverzibilna minimalna do blaga degeneracija aksonov ishiadičnih živcev; minimalno degeneracijo ishiadičnega živca so na obdukciji po 3 mesecih opazili tudi pri 1 samcu, ki je prejemal takšen odmerek. 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, vendar je zaradi akutne narave spremembe in njene asimetrične porazdelitve neposredna povezanost z zdravilom vprašljiva. Ugotovljena degeneracija vidnega živca je bila mikroskopsko primerljiva spontani enostranski degeneraciji vidnega živca, opisani pri starajočih se podganah, in lahko kaže le na poslabšanje pogoste osnovne spremembe.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka poleg tveganj, ki so že navedena v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Študij kancerogenosti oz. onkogenosti niso opravili zaradi kratkega trajanja zdravljenja in dejstva, da niso opazili genotoksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza monohidrat,
natrijev citrat dihidrat (E331),
brezvodna citronska kislina (E330),
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH),
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH),
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja raziskav kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

V to raztopino ne smete dajati dodatkov. Če dajete linezolid sočasno z drugimi zdravili, morate vsako zdravilo dati ločeno, v skladu z navodili za uporabo vsakega posameznega zdravila. Podobno velja, če želite isti intravenski kanal uporabiti za zaporedne infuzije več zdravil; v tem primeru morate ta intravenski kanal pred infuzijo linezolida in po njej izprati s kompatibilno infuzijsko raztopino (glejte poglavje 6.6).

Znano je, da je linezolid raztopina za infundiranje fizikalno nekompatibilna z naslednjimi snovmi: amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, pentamidinijev izetionat, eritromicinijev laktobionat, natrijev fenitoinat in sulfametoksazol/trimetoprim. Poleg tega je raztopina kemično nezdržljiva z natrijevim ceftriaksonatom.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po odprtju: Z mikrobiološkega stališča je treba izdelek uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravila ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Do uporabe shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliolefinske filmske infuzijske vreče za enkratno uporabo, pripravljene za takojšnjo uporabo, ne vsebujejo lateksa in so sestavljene iz več slojev ter so toplotno zavarjene v zunanji ovoj iz laminatne folije. Vreče vsebujejo po 300 ml raztopine in so pakirane v škatle. Ena škatla vsebuje 10 infuzijskih vreč.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Zunanji ovoj odstranite šele tik pred uporabo in s čvrstim stiskom vreče za minuto preverite, ali morda pušča. Če vreča pušča, je ne smete uporabiti, saj morda ni več sterilna. Raztopino pred uporabo vizualno preglejte, uporabiti smete samo bistre tekočine, brez vidnih delcev. Vreč ne uporabljajte v serijskih povezavah. Vso neporabljeno raztopino zavržite. Delno porabljenih vreč ne smete ponovno priključiti na infuzijski sistem.

Raztopina za infundiranje zdravila Linezolid Accord je združljiva z naslednjimi raztopinami: 5 % glukoza za infundiranje, 0,9 % natrijev klorid za infundiranje, raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje (Hartmannova raztopina za injiciranje).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02426/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 1. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 13.11.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 4. 2023