

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Linezolid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg linezolida.

Ena 300 ml infuzijska vreča ali plastenka vsebuje 600 mg linezolida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

300 ml raztopine vsebuje 13,7 g glukoze in 114 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Freeflex vreče: Izotonična, bistra, brezbarvna do rumena raztopina, praktično brez vidnih delcev.

KabiPac plastenke: Izotonična, bistra, brezbarvna do rumena ali rahlo rjavkasta raztopina, praktično brez vidnih delcev.

pH: 4,6–5,0

Osmolalnost: 270–330 mosmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolnišnična pljučnica

Pljučnica v domačem okolju

Zdravilo Linezolid Kabi je pri odraslih indicirano za zdravljenje pljučnice v domačem okolju in bolnišnične pljučnice, kadar vemo oziroma sumimo, da so povzročitelji občutljive po Gramu pozitivne bakterije. Pri odločanju, ali je zdravilo Linezolid Kabi ustrezno za zdravljenje, je treba upoštevati rezultate mikrobioloških testov ali podatke o prevalenci odpornosti na protibakterijska zdravila pri po Gramu pozitivnih bakterijah (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 v primeru suma nanjo je potrebno sočasno uvesti specifično zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo Linezolid Kabi je pri odraslih indicirano za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv **samo**, 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, če ni na voljo druge možnosti zdravljenja

(glejte poglavje 4.4). V takem primeru je obvezno sočasno zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Linezolid se sme uvesti samo v bolnišničnem okolju in po posvetovanju z ustreznim specialistom, npr. mikrobiologom ali specialistom za nalezljive bolezni.

Potrebno je upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Linezolid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje lahko uporabimo za začetno zdravljenje. Bolniki, ki so zdravljenje začeli s parenteralnim pripravkom, lahko preidejo na peroralni pripravek takoj, ko je to klinično indicirano. V takšnih okoliščinah prilagajanje odmerka ni potrebno, saj je biološka uporabnost linezolida po peroralni uporabi okrog 100 %.

Priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja pri odraslih:

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

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.

Zdravljenje lahko traja največ 28 dni. Varnost in učinkovitost linezolida pri zdravljenju, daljšem od 28 dni, še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Za okužbe, povezane s sočasno bakteriemijo, ni potrebno povečati priporočenega odmerka ali podaljšati zdravljenja.

Priporočeni odmerki raztopine za infundiranje so naslednji:

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

Pediatrska populacija:

Varnost in učinkovitost uporabe linezolida pri otrocih (starih < 18 let) ni bila ugotovljena. Podatki, ki so trenutno na voljo, so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ne zadostujejo za priporočilo o odmerjanju.

Starostniki:

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 okvaro potrebno linezolid uporabljati posebej previdno in le, ko je pričakovana korist večja od predvidenega tveganja.

Ker se približno 30 % odmerka izloči v času 3-urne hemodialize, je pri bolnikih, ki prejemajo takšno zdravljenje, linezolid treba dati po dializi. Primarni presnovki linezolida se do neke mere izločijo s

hemodializo, vendar je koncentracija teh presnovkov tudi po dializi še vedno zelo občutno višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali pri tistih z blago do zmerno ledvično okvaro. Zato je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki so na dializi, potrebno linezolid uporabljati posebej previdno in le, ko je pričakovana korist večja od predvidenega tveganja.

Izkušenj z uporabo linezolida pri bolnikih, ki so na stalni ambulantni peritonealni dializi (CAPD) ali na drugem zdravljenju ledvične odpovedi (razen hemodialize) še ni.

Jetrna okvara:

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Ker pa so klinični podatki omejeni, linezolid pri teh bolnikih uporabljajte le, če je pričakovana korist večja od predvidenega tveganja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Priporočeni odmerek linezolida je potrebno dati intravensko, dvakrat dnevno.

Pot uporabe: intravenska uporaba.

Raztopino za infundiranje je treba dajati od 30 do 120 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Linezolida ne smejo prejemati bolniki, ki jemljejo katero od zdravil, ki zavirajo monoaminooksidazo A ali B (npr. fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid); to velja v času zdravljenja s temi zdravili in še dva tedna po prenehanju njihovega jemanja.

Če ni možno natančno opazovanje bolnikov in spremljanje krvnega tlaka, linezolida ne smemo dati bolnikom z naslednjimi že obstoječimi boleznimi oz. tistim, ki sočasno jemljejo naslednja zdravila:

- Bolnikom z nenadzorovano hipertenzijo, feokromocitomom, karcinoidom, tirotoksikozo, bipolarno depresijo, shizoafektivnimi motnjami ali akutno zmedenostjo.
- Bolnikom, ki jemljejo katero od naslednjih zdravil: zaviralce ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.4), triciklične antidepresive, agoniste serotoninskih receptorjev 5-HT₁ (triptani), neposredno in posredno delujoče simpatomimetike (vključno z adrenergičnimi bronhodilatatorji, psevdofedrinom in fenilpropanolaminom), vazopresorje (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergična zdravila (npr. dopamin, dobutamin), petidin ali buspiron.

Podatki, pridobljeni na živalih, kažejo, da lahko linezolid in njegovi presnovki prehajajo v materino mleko, zato je potrebno z dojenjem prenehati že pred začetkom zdravljenja z linezolidom in tudi ves čas zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri bolnikih, ki so prejemali linezolid, so poročali o mielosupresiji (vključno z anemijo, levkopenijo, pancitopenijo in trombocitopenijo). V primerih z znanim izidom so se hematološki parametri, po prenehanju zdravljenja z linezolidom popravili na vrednosti pred zdravljenjem. Zdi se, da je tveganje za pojav teh zapletov povezano s trajanjem zdravljenja. Starejši bolniki, ki se zdravijo z linezolidom, imajo lahko večje tveganje za pojav krvne diskrazije kot mlajši.

Trombocitopenija se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ne glede na to, ali se zdravijo z dializo ali ne in pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter. Zato je treba naslednjim bolnikom skrbno spremljati krvno sliko: če imajo že obstoječo anemijo, granulocitopenijo ali trombocitopenijo; če sočasno jemljejo zdravila, ki lahko znižajo raven hemoglobina in število krvnih celic ali negativno vplivajo na število in delovanje trombocitov; če imajo hudo ledvično okvaro ali zmerno do hudo okvaro jeter; če zdravljenje traja več kot 10 - 14 dni.

Te bolnike zdravite z linezolidom le, če je možno natančno spremljanje vrednosti hemoglobina v krvi, krvne slike in števila trombocitov.

Če se med zdravljenjem z linezolidom pojavi pomembna mielosupresija, je treba zdravljenje prekiniti, razen če je absolutno potrebno nadaljevati z zdravljenjem. V tem primeru je potrebno intenzivno spremljati krvno sliko in uvesti tudi ustrezne ukrepe zdravljenja.

Dodatno je priporočljivo tudi tedensko spremljanje celotne krvne slike (vključno s količino hemoglobina, trombocitov ter številom in diferencialno krvno sliko levkocitov) pri vseh bolnikih, ki dobivajo linezolid, ne glede na izhodiščne izvide krvne slike.

V kliničnih študijah sočutne uporabe je bila pri bolnikih, ki so jemali linezolid dlje od najdaljšega priporočenega časa zdravljenja 28 dni, povečana incidenca resne anemije. Ti bolniki so pogosteje potrebovali transfuzijo krvi. O primerih anemij, kjer 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 sideroblastne anemije. Kjer 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 klinični študiji 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 %)]. Na stopnjo umrljivosti je najbolj vplival status po Gramu pozitivne okužbe na začetku študije. Stopnja umrljivosti je bila podobna pri bolnikih z okužbami, povzročenimi izključno s po Gramu pozitivnimi bakterijami (razmerje obojestransko 0,96; 95 % interval zaupanja: 0,58-1,59), vendar je bila v kraku z linezolidom pomembno povišana ($p = 0,0162$) pri bolnikih, ki so imeli na začetku študije okužbo z drugimi patogeni oz. so bili na začetku študije brez patogenov (razmerje obojestransko 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 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, če ni na voljo drugih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.1). V teh okoliščinah je potrebno sočasno zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Z antibiotiki povezana driska in kolitis

Z antibiotiki povezana driska in z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom in z bakterijo *Clostridioides difficile* povezano drisko, so bili opisani pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z linezolidom. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki dobijo hudo drisko med ali po jemanju linezolida, je pomembno upoštevati zgornje diagnoze. V primeru suma ali potrditve z antibiotiki povezane driske ali z antibiotiki povezanega kolitisa, je treba zdravljenje s protibakterijskimi zdravili, vključno z linezolidom, prekiniti in nemudoma izvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takem 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 trebušni votlini, nizko vrednostjo bikarbonatov ali hiperventilacijo, je potrebna takojšnja zdravniška oskrba. Če se pojavi laktacidoza, je potrebno koristiti nadaljnje uporabe linezolida pretehtati v primerjavi z morebitnim tveganjem.

Mitohondrijska disfunkcija

Linezolid zavira sintezo proteinov v mitohondriju. Posledica te inhibicije je lahko pojav neželenih učinkov, kot so laktacidoza, anemija in nevropatija (optična in periferna); ti učinki so bolj pogosti, če

se zdravilo uporablja dlje kot 28 dni.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in opioidov, so iz spontanah poročil zabeležili pojave serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba linezolida in serotonergičnih zdravil je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), razen v primeru, ko je sočasna uporaba obeh zdravil nujna. V tem primeru 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 ukinitve sočasnega zdravljenja s serotonergičnim zdravilom se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Hiponatriemija in SIADH

Pri nekaterih bolnikih zdravljenih z linezolidom, so opazili hiponatriemijo in/ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za hiponatriemijo, kot so starejši bolniki, ki jemljejo zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo natrija v krvi (npr. tiazidne diuretičke, kot je hidroklorotiazid), je priporočljivo redno spremljanje ravni natrija v serumu.

Rabdomioliza

Pri uporabi linezolida so poročali o rabdomiolizi. Pri bolnikih, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo, je treba linezolid uporabljati previdno. V primeru znakov ali simptomov rabdomiolize je treba zdravljenje z linezolidom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Periferna in optična nevropatija

Med zdravljenjem z zdravilom Linezolid Kabi so bili opisani periferna nevropatija, kot tudi optična nevropatija in optični nevritis, ki je v nekaterih primerih napredoval do izgube vida. Te pojave so opazili predvsem pri bolnikih, ki so se zdravili dlje od najdaljšega priporočenega časa 28 dni.

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 takih primerih je po potrebi priporočena takojšnja oftalmološka ocena. Če bolniki jemljejo zdravilo Linezolid Kabi 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 Kabi v primerjavi z morebitnim tveganjem.

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

Konvulzije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Linezolid Kabi, so bile opisane konvulzije. V večini primerov so bolniki imeli anamnezo konvulzij v preteklosti ali dejavnike tveganja zanje. Bolnikom je treba svetovati, naj za morebitno anamnezo konvulzij povejo zdravniku.

Zaviralci monoaminooksidaze

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

Uporaba skupaj s hrano z visoko vsebnostjo tiramina

Bolnikom je potrebno svetovati, naj se izogibajo uživanju velikih količin hrane, ki ima visoko vsebnost tiramina (glejte poglavje 4.5).

Superinfekcija

Učinke zdravljenja z linezolidom na normalno črevesno floro v kliničnih študijah niso preučevali.

Uporaba antibiotikov lahko občasno povzroči razrast na antibiotik neobčutljivih mikroorganizmov. Na primer, pri približno 3 % bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli priporočene odmerke linezolida, se je pojavila z zdravilom povezana kandidaza. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, je potrebno uvesti ustrezne terapevtske ukrepe.

Posebne skupine bolnikov

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

Priporočljivo je, da bolnike s hudo jetrno okvaro zdravite 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 približno enakem nivoju izpostavljenosti zdravilu, kot je pričakovano pri človeku. Morebitni učinki linezolida na moški reprodukcijski 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.

Kontrolirane klinične študije niso vključevale bolnikov z diabetičnim stopalom, preležaninami ali ishemičnimi lezijami, hudimi opeklinami ali gangreno. Zato so izkušnje pri uporabi linezolida za zdravljenje takih stanj omejene.

Pomožne snovi

Glukoza

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

Natrij

En ml raztopine vsebuje 0,38 mg (tj. 114 mg/300 ml) natrija, kar je enako 0,02 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Linezolid raztopino za infundiranje lahko nadalje pripravimo za dajanje, z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 4.2, 6.2 in 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAO).

Podatki iz študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in iz študij varnosti linezolida pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, zaradi katerih bi lahko bili izpostavljeni tveganju zaradi zaviranja MAO, so zelo omejeni. Zaradi tega uporaba linezolida v teh primerih ni priporočljiva, razen če je možno skrbno opazovanje bolnikov in njihovo spremljanje (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Morebitne interakcije, ki povzročijo povišanje krvnega tlaka

Pri zdravih prostovoljcih z normalnim krvnim tlakom je linezolid dodatno okreпил dvig krvnega tlaka, ki ga povzročata psevdoefedrin in fenilpropanolaminijev klorid. Sočasna uporaba linezolida s

pseudoefedrinom ali fenilpropanolaminom je povzročila povprečen dvig sistoličnega krvnega tlaka od 30 do 40 mmHg, medtem ko je samo linezolid povzročil povišanje od 11 do 15 mmHg, samo pseudoefedrin ali samo fenilpropanolamin povišanje od 14 do 18 mmHg in placebo povišanje od 8 do 11 mmHg. Podobne študije pri osebah s hipertenzijo še niso bile opravljene. Priporočeno je, da se odmerke zdravil z vazopresorskim delovanjem, vključno z dopaminergičnimi zdravili, pri sočasni uporabi z linezolidom skrbno titrira, in se tako doseže želeni odziv.

Morebitne serotonergične interakcije

Možno medsebojno delovanje z dekstrometorfanom so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Preiskovanci so dobili dekstrometorfan (2 odmerka po 20 mg, v razmaku 4 ur), z ali brez linezolida. 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 podobnih serotoninskemu sindromu pri bolniku, ki je sočasno jemal linezolid in dekstrometorfan. Znaki so po ukinitvi obeh zdravil izginili.

Pri sočasni klinični uporabi linezolida skupaj s serotonergičnimi zdravili, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in opioidi, so poročali o pojavih serotoninskega sindroma. Sočasna uporaba linezolida in serotonergičnih zdravil je zato 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 skupaj s hrano z visoko vsebnostjo tiramina

Pri preiskovancih, 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 hrane in pijače, ki ima visoko vsebnost tiramina (npr. zrel sir, kvasni ekstrakt, nedestilirane alkoholne pijače in izdelki iz fermentirane soje, kot je sojina omaka).

Zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450

Linezolid se ne presnavlja z encimskim sistemom 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 dobivali 600 mg linezolida dvakrat dnevno 2,5 dni, z in brez sočasnega jemanja rifampicina v odmerku 600 mg enkrat dnevno, 8 dni. Rifampicin je znižal C_{max} linezolida za povprečno 21 % (90 % IZ, 15, 27) in AUC za 32 % (90 % IZ, 27, 37). Mehanizem in klinična pomembnost te interakcije nista znana.

Varfarin

Ko so med zdravljenjem z linezolidom v stanju dinamičnega ravnovesja dodali varfarin, je pri sočasni uporabi prišlo do 10 % zmanjšanja povprečne vrednosti najvišjega INR in do 5 % zmanjšanja AUC INR. Za bolnike, ki so sočasno prejemali varfarin in linezolid, ni zadostnih podatkov, da bi lahko ocenili klinično pomembnost teh rezultatov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi linezolida pri nosečih ženskah so omejeni podatki. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost zdravila (glejte poglavje 5.3). Potencialna nevarnost za ljudi obstaja.

Med nosečnostjo linezolida ne smete uporabljati, razen če je to nujno potrebno, torej le, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje.

Dojenje

Podatki, pridobljeni na živalih, kažejo, da lahko linezolid in njegovi presnovki prehajajo v materino mleko, zato je potrebno z dojenjem prenehati že pred in tudi med zdravljenjem z linezolidom.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na nevarnost omotice ali znakov motenj vida (kot je opisano v poglavjih 4.4 in 4.8) tekom prejetja linezolida in jim svetovati, naj v primeru, če se jim pojavijo navedeni znaki, ne vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja tabela navaja neželene učinke s pogostnostmi, ki temeljijo na podatkih o neželenih učinkih iz vseh vzrokov iz kliničnih študij, v katere je bilo vključenih več kot 6.000 odraslih bolnikov, ki so prejeli priporočene odmerke linezolida do 28 dni.

Najpogostejše so poročali o driski (8,9 %), navzeja (6,9 %), bruhanje (4,3 %) in glavobol (4,2 %).

Najpogostejši z zdravilom povezani neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja, so bili: glavobol, driska, 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 vključeni v spodnjo tabelo.

Spodnje neželene učinke so med zdravljenjem z linezolidom opazili in o njih poročali s 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, oralna kandidoza, vaginalna kandidoza, glivične okužbe	z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim 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, hipoglikemija	laktacidoza*	
Psihiatrične motnje	nespečnost			
Bolezni živčevja	glavobol, spremembe	konvulzije*, periferna nevropatija*,		serotoninski sindrom**

	okusa (kovinski okus), omotica	hipestezija, parestezija		
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	driska, navzea, bruhanje, lokalizirana ali splošna bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija	pankreatitis, gastritis, trebušna distenzija, suha usta, glositis, mehko blato, stomatitis, spremenjena barva ali motnje jezika	obarvanje površine zob, črn dlakav jezik	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalen izvid testov jetrne funkcije, povišana vrednost AST, ALT ali alkalne fosfataze	povišan celokupni bilirubin		
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj	angioedem, urtikarija, bulozni dermatitis, dermatitis, diaforeza	toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnson sindrom#, preobčutljivostni vaskulitis	alopecija
Bolezni Mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza*	
Bolezni sečil	povišane vrednosti dušika v krvi v obliki sečnine	odpoved ledvic, poliurija, povišan kreatinin		
Motnje reprodukcije in dojk		vulvovaginalne motnje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	povišana telesna temperatura, lokalizirana bolečina	mrzlica, utrujenost, bolečina na mestu injiciranja, večja žeja		
Preiskave	<u>Biokemične</u>	<u>Biokemične</u>		

	<u>preiskave:</u> povišane vrednosti LDH, kreatin-kinaze, lipaze, amilaze ali glukoze v ne-teščem stanju; znižane vrednosti celokupnih proteinov, albuminov, natrija ali kalcija; povišana ali znižana vrednost kalija ali bikarbonata. <u>Hematološke preiskave:</u> povečano število nevtrofilcev ali eozinofilcev; znižan hemoglobin, hematokrit ali število eritrocitov; povečano ali zmanjšano število trombocitov ali levkocitov.	<u>preiskave:</u> povišana vrednost natrija ali kalcija; znižana vrednost glukoze v ne-teščem stanju; povišana ali znižana vrednost klorida. <u>Hematološke preiskave:</u> povečano število retikulocitov; zmanjšano število nevtrofilcev.		
--	---	--	--	--

*Glejte poglavje 4.4.

**Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

#Pogostost neželenih učinkov je bila ocenjena z uporabo »pravila treh«

†Glejte spodaj.

Naslednji neželeni učinki linezolidi so v redkih primerih bili resni: lokalizirana bolečina v trebušni votlini, tranzitorna ishemična ataka in hipertenzija.

† V kontroliranih kliničnih študijah, kjer je zdravljenje z linezolidom trajalo do 28 dni, je o anemiji poročalo 2,0 % bolnikov. V programih sočutne uporabe pri bolnikih s smrtno nevarnimi okužbami in drugimi sočasnimi boleznimi je delež bolnikov, pri katerih se je razvila anemija ob jemanju linezolidi ≤ 28 dni, znašal 2,5 % (33/1.326), pri tistih, ki so jemali linezolid > 28 dni, pa 12,3 % (53/430). Delež primerov, pri katerih se je razvila z zdravilom povezana huda anemija in 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 > 28 dni.

Pediatrična populacija

Varnostni podatki kliničnih študij pri več kot 500 pediatričnih bolnikih (od rojstva do 17. leta starosti) ne kažejo, da bi se varnostni profil linezolidi 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

Specifičen antitodot ni znan.

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, vendar bodo naslednje informacije morda koristne: Priporočamo uvedbo podpornega zdravljenja in vzdrževanje glomerulne filtracije. Približno 30 % odmerka linezolid se izloči v času 3-urne hemodialize, ni pa podatkov o odstranjevanju linezolid s peritonealno dializo ali hemoperfuzijo. Tudi oba glavna presnovka linezolid se v določeni meri izločita s hemodializo.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protimikrobne učinkovine za sistemsko uporabo, druge protimikrobne učinkovine, oznaka ATC: J01XX08

Splošne lastnosti

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

In vitro post-antibiotično delovanje (PAE) linezolid na *Staphylococcus aureus* traja približno 2 uri. Pri meritvah na živalskih modelih je bilo *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.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za linezolid, je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Občutljivost

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

Kategorija

Občutljivi mikroorganizmi

Po Gramu pozitivni aerobi:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

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 sp.

Rezistentni mikroorganizmi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria sp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas sp.

*Za občutljive izolate je bila dokazana klinična učinkovitost pri potrjenih kliničnih indikacijah.

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

Rezistenca

Navzkrižna rezistenca

Mehanizem delovanja linezolida se razlikuje od drugih vrst antibiotikov. *In vitro* raziskave s kliničnimi izolati (vključno z na meticilin odpornimi stafilokoki, na vankomicin odpornimi enterokoki ter na penicilin in eritromicin odpornimi streptokoki) kažejo, da je linezolid navadno učinkovit tudi proti mikroorganizmom, ki so odporni 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, težavnimi za zdravljenje, in/ali za daljša obdobja, so tudi pri linezolidu opazili pojav zmanjšane občutljivosti. Odpornost na linezolid je opisana pri enterokokih, *Staphylococcus aureus* in pri stafilokokih, negativnih na koagulazo. Ta je bila na splošno povezana z dolgotrajnim procesom zdravljenja in prisotnostjo protetičnih materialov ali nedreniranih abscesov. Če se v bolnišnici pojavijo na antibiotike odporni organizmi, je pomembno poudariti ukrepanje za nadzor nad okužbami.

Podatki iz kliničnih študij

Študije pri 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) pri zdravljenju okužb, ki so jih domnevno ali dokazano povzročile odporne po Gramu pozitivne bakterije (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 za linezolid 89,3 % (134/150) in za vankomicin 84,5 % (60/71) (95 % interval zaupanja: 4,9-14,6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Linezolid Kabi vsebuje predvsem (S)-linezolid, ki je biološko aktiven in se presnovi do neaktivnih derivatov.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se linezolid absorbira hitro in v veliki meri. Največja plazemska koncentracija je dosežena v 2 urah po zaužitju. Absolutna biološka uporabnost linezolida po peroralni uporabi (peroralno in intravensko odmerjanje v navzkrižni študiji) je popolna (približno 100 %). Hrana nima pomembnega vpliva na absorpcijo linezolida. Absorpcija po uporabi peroralne suspenzije in filmsko obloženih tablet je podobna.

Plazemski C_{max} in C_{min} koncentraciji linezolida (povprečno in [SD]) ugotovljeni v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerjanju 600 mg dvakrat dnevno, sta bili 15,1 [2,5] mg/l in 3,68 [2,68] mg/l.

V drugi študiji sta bili plazemski koncentraciji C_{max} in C_{min} , ugotovljeni po peroralnem odmerjanju 600 mg dvakrat dnevno, v stanju dinamičnega ravnovesja 21,2 [5,8] mg/l in 6,15 [2,94] mg/l. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po drugem dnevu odmerjanja.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve linezolida v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih odraslih je v povprečju 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 določili 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, merjeni 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 presnavlja predvsem z oksidacijo morfolinskega obroča, v glavnem do dveh neaktivnih derivatov karboksilne kisline z odprtim obročem: do aminoetoksiacetno-kislinskega presnovka (PNU-142300) in do hidroksietil-glicinskega presnovka (PNU-142586). Hidroksietil-glicinski presnovek (PNU-142586) je glavni presnovek pri človeku in naj bi nastajal z ne-encimskim procesom. Aminoetoksiacetno-kislinski presnovek (PNU-142300) 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 okvaro se linezolid v stanju dinamičnega ravnovesja izloča s sečem v obliki presnovka PNU-142586 (40 %), v obliki osnovne učinkovine (30 %) in v obliki PNU-142300 (10 %). V blatu ni osnovne učinkovine, približno 6 % posameznega odmerka se izloči v obliki PNU-142586, 3 % pa v obliki PNU-142300. Razpolovni čas izločanja linezolida znaša povprečno od 5 do 7 ur.

Ne-ledvični očistek linezolida je približno 65 % celotnega očistka. Pri povečevanju odmerka linezolida je vidna manjša nelinearnost očistka, kar bi utegnila biti posledica zmanjšanega ledvičnega in ne-ledvičnega očistka pri višjih 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 okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so po enkratnem odmerku linezolida 600 mg ugotovili 7 do 8-krat povečano izpostavljenost obema glavnima presnovkoma linezolida, vendar pa ni bilo povečanja AUC za osnovno učinkovino. Čeprav se

določena količina glavnih presnovkov linezolida izloči iz telesa pri hemodializi, pa je bila plazemska koncentracija presnovkov po enkratnem odmerku linezolida 600 mg tudi po dializi še vedno znatno višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali z blago do zmerno ledvično okvaro.

Pri 24 bolnikih s hudo ledvično okvaro, od katerih je bilo 21 na redni hemodializi, so bile najvišje plazemske koncentracije dveh glavnih presnovkov po več dneh jemanja linezolida približno 10-krat višje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Na najvišje plazemske koncentracije linezolida ni bilo vpliva.

Klinični pomen teh izsledkov ni znan, 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 okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) ni spremenjena. Farmakokinetike linezolida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) še niso raziskali. Ker se linezolid presnavlja z neencimskim procesom, ni pričakovati, da bi motnja v delovanju jeter pomembno vplivala na njegovo presnovo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let): Pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni zadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti linezolida, zato uporaba linezolida pri tej starostni skupini ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2). Za določitev varnih in učinkovitih odmerkov so potrebne nadaljnje študije. Farmakokinetične študije so pokazale, da je po enkratnem in večkratnem odmerjanju pri otrocih (od 1 tedna do 12 let) očistek linezolida (glede na kg telesne mase) večji pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih, a z naraščanjem starosti upada.

Po dajanju linezolida 10 mg/kg na 8 ur vsak dan otrokom, starim od 1 tedna do 12 let, je bila izpostavljenost linezolidu približno enaka kot pri odraslih po odmerku 600 mg, dvakrat dnevno.

Pri novorojenčkih do 1 tedna starosti je sistemski očistek linezolida (glede na kg telesne mase) v prvem tednu življenja hitro naraščal. Torej je pri novorojenčkih po dajanju linezolida 10 mg/kg na 8 ur vsak dan 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 let) je po odmerku 600 mg farmakokinetika linezolida podobna kot 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 ventrikulo-peritonealnim šantom, ki so dobivali 10 mg/kg linezolida na 12 ali na 8 ur, so po enkratnem ali večkratnem odmerjanju opazili spremenjeno koncentracijo linezolida v cerebrospinalni tekočini. Terapevtske koncentracije v cerebrospinalni tekočini niso bile dosledno ne dosežene in ne ohranjene. Zato linezolida ni priporočljivo uporabljati za empirično zdravljenje pediatričnih bolnikov z okužbami osrednjega živčevja.

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

Ženske: 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). Plazemske koncentracije so pri ženskah višje, kar lahko deloma pripišemo tudi razliki v telesni masi. Ker pa se povprečni razpolovni čas linezolida pri ženskah in moških ne razlikuje pomembno, ni pričakovati bistvenega povišanja plazemskih koncentracij pri ženskah nad vrednosti, ki jih bolnice dobro prenašajo. Prilaganje odmerkov zato ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linezolid je na ravni izpostavljenosti, približno enaki kot pri ljudeh, zmanjšal plodnost in uspešnost razmnoževanja podganjih samcev. Pri spolno zrelih živalih so bili ti učinki reverzibilni. Pri mladičih,

zdravljenih z linezolidom skoraj ves čas spolnega dozorevanja, pa učinki na plodnost niso bili reverzibilni. Opazili so nenormalno morfologijo spermijev v testisih odraslih podganjih samcev in hipertrofijo ter hiperplazijo epitelijskih celic obmodka. Kaže, da linezolid vpliva na dozorevanje podganjih semenčic.

Dodatek testosterona ni imel vpliva na z linezolidom povezane učinke na plodnost. Hipertrofije obmodka pri psih, zdravljenih en mesec, niso opazili, kljub temu, da so bile prisotne vidne spremembe v masi prostate, testisov in obmodka.

Študije reproduktivne toksičnosti pri miših in podganah niso dokazale teratogenosti pri 4-krat višji ali enaki izpostavljenosti, kot je za ljudi. Enake koncentracije linezolida so povzročile toksičnost pri mišjih samicah in so bile povezane z večjo smrtnostjo zarodkov, vključno z izgubo celega 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, nižjih od klinične izpostavljenosti. Opazili so blago toksičnost za plod, z znaki kot so znižana telesna masa plodov, zmanjšana osifikacija sternuma, manjše preživetje mladičev in blaga zakasnitev dozorevanja. Pri teh mladičih so po parjenju opazili več reverzibilnih, od odmerka odvisnih, predimplantacijskih izgub z ustreznim upadom plodnosti. Pri kuncih se je manjša telesna masa plodov pojavila le v primeru toksičnosti za samico-mater (klinični znaki, manjše pridobivanje telesne mase in uživanje hrane) pri nizkih, 0,06-kratnih izpostavljenostih v primerjavi s tistimi pri ljudeh na podlagi AUC. Znano je, da je ta živalska vrsta občutljiva na učinke antibiotikov.

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

Pri podganah in psih je linezolid povzročil reverzibilno mielosupresijo.

Pri podganah, ki so linezolid dobivale peroralno 6 mesecev, so pri odmerku 80 mg/kg/dan opazili ne-reverzibilno, minimalno do blago degeneracijo aksonov ishiadičnih živcev; minimalno degeneracijo ishiatičnega živca so pri tem odmerku opazili tudi pri enem samcu na vmesni avtopsiji po 3 mesecih. Za proučitev izsledkov 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 povezava z zdravilom je vprašljiva zaradi akutne narave spremembe in njene asimetrične porazdelitve. Ugotovljena degeneracija vidnega živca je bila mikroskopsko podobna spontani enostranski degeneraciji vidnega živca, opisani pri starajočih se podganah, zato bi lahko šlo le za poslabšanje pogoste osnovne spremembe.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti niso pokazali nobenih posebnih tveganj za ljudi, razen tistih, ki so že navedena v drugih poglavjih tega dokumenta. Raziskav kancerogenosti/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
- citronska kislina
- klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
- natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V to raztopino ne smete dajati nobenih dodatkov. Če dajete bolniku sočasno z linezolidom še druga zdravila, mu morate vsako 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 je potrebno kanal pred in po infuziji linezolida izprati s kompatibilno infuzijsko raztopino (glejte poglavje 6.6).

Znano je, da je linezolid fizikalno nekompatibilen z naslednjimi snovmi: amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, pentamidinijev izetionat, eritromicinijev laktobionat, natrijev fenitoinat in sulfametoksazol/trimetoprim. Dodatno je kemično nekompatibilen z natrijevim ceftriaksonatom.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem: 3 leta.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja preprečuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Freeflex vreče: Shranjujte v originalni ovojnini (v zunanjem ovoju in škatli) do uporabe, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

KabiPac plastenka: Platenko shranjujte v zunanji ovojnini do uporabe, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Linezolid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje je pakirano bodisi v:

Poliiolefinske filmske infuzijske Freeflex vreče za enkratno uporabo, pripravljene za takojšnjo uporabo, ki ne vsebujejo lateksa in so sestavljene iz več slojev ter so zapečatene v zunanji ovoj iz laminatne folije (poliestrska/polipropilenska aluminijasta folija).

ali

Plastenke iz polietilena nizke gostote (KabiPac) kot primarna ovojnina, zaprte z zaporko, v kateri je gumijasta ploščica, ki omogoča vstavev igle.

Vsaka vreča ali plastenka vsebuje 300 ml raztopine.

Velikosti pakiranj:

Poliiolefinska vreča (Freeflex): 10, 30 ali 50 infuzijskih vreč.

Plastenka iz polietilena nizke gostote (KabiPac): 10, 30 ali 50 plasten (pakiranih v eno škatlo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Za Freeflex vreče:

Zunanji ovoj odstranite tik pred uporabo in s čvrstim stiskom vreče preverite, ali morda pušča. Če vreča pušča, je ne smete uporabiti, saj morda ni več sterilna. Raztopino je potrebno pred uporabo vizualno pregledati in uporabiti le bistro raztopino, brez delcev. Vreč ne smete uporabljati v serijskih povezavah. Neuporabljeno raztopino zavržite. Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Delno porabljenih vreč ne smete ponovno priključiti na infuzijski sistem.

Za KabiPac plastenke:

Vzemite iz zunanje ovojnine tik pred uporabo. Raztopino je potrebno pred uporabo vizualno pregledati in uporabiti le bistro raztopino, brez delcev. Plastenk ne smete uporabljati v serijskih povezavah. Neuporabljeno raztopino zavržite. Ni posebnih zahtev za odstranjevanje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Delno porabljenih plastenk ne smete ponovno priključiti na infuzijski sistem.

Zdravilo Linezolid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje je združljiva z naslednjimi raztopinami:

- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za infundiranje,
- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za infundiranje,
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje (Hartmannova raztopina za injiciranje).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/15/02023/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 8. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 7. 9. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 3. 2026