

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Linezolid Krka 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg linezolida. 300 ml infuzijska vreča vsebuje 600 mg linezolida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- glukoza (13,7 g/300 ml)
- natrij (114 mg/300 ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rumena ali rumenkasto rjava raztopina (pH: 4,6–5,2; osmolalnost: 270 mOsmol/kg–320 mOsmol/kg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolnišnična pljučnica

Pljučnica v domačem okolju

Zdravilo Linezolid Krka je indicirano pri odraslih za zdravljenje pljučnice v domačem okolju in bolnišnične pljučnice, kadar vemo oziroma sumimo, da so njuni povzročitelji občutljive po Gramu pozitivne bakterije. Pri odločanju o tem, ali je zdravilo Linezolid Krka 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, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije. 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 Krka je indicirano pri odraslih za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, **samo** če mikrobiološko testiranje pokaže, da je okužbo povzročila občutljiva po Gramu pozitivna bakterija.

Linezolid ni učinkovit proti okužbam, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije. Linezolid smemo pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv z znano ali možno sočasno okužbo s po Gramu negativnimi bakterijami uporabiti, samo če ni na voljo drugih možnosti zdravljenja (glejte

PI Text109034 1	- Updated:	Page 2 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 raztopino za infundiranje, filmsko obložene tablete ali peroralno suspenzijo. Pri bolnikih, pri katerih se je zdravljenje začelo s parenteralno obliko, lahko preidemo na katero koli peroralno obliko, takoj ko je to klinično indicirano. V takšnih okoliščinah ni treba prilagajati odmerka, saj je peroralna biološka uporabnost linezolida približno 100 %.

Priporočeno odmerjanje in trajanje zdravljenja pri odraslih:

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

Naslednja priporočila glede trajanja zdravljenja temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preizkušanj. Krajše trajanje zdravljenja je lahko primerno za nekatere vrste okužb, niso pa ga še ovrednotili s kliničnimi preizkušnji.

Najdaljše trajanje zdravljenja je 28 dni. Varnost in učinkovitost 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 trajanja zdravljenja.

Priporočeni odmerki za raztopino za infundiranje in tablete/zrnca za peroralno suspenzijo so enaki in 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 in mladostnikih (starih <18 let) ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

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. Ker klinična pomembnost večje izpostavljenosti (do 10-kratne) glavnima dvema presnovkoma linezolida pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ni znana, je treba tem bolnikom dajati linezolid posebej previdno in samo če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje.

PI Text109034 1	- Updated:	Page 3 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ker se v času triurne hemodialize izloči približno 30 % odmerka linezolida, je treba tem bolnikom dati linezolid šele po opravljeni dializi. Glavni presnovki linezolida se do neke mere izločijo s hemodializo, vendar pa so njihove koncentracije po dializi še vedno znatno višje od koncentracij pri bolnikih, ki imajo normalno delovanje 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 posebej previdno in samo če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje. Izkušenj z uporabo linezolida pri bolnikih, ki se zdravijo s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo ali drugimi vrstami zdravljenja odpovedi ledvic (razen hemodialize), še ni.

Jetrna okvara:

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Ker pa so klinični podatki omejeni, je uporaba linezolida pri teh bolnikih priporočljiva, samo če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Priporočeni odmerek linezolida je potrebno dati intravensko, dvakrat na dan.

Pot uporabe: intravenska 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), ali ki so takšno zdravilo jemali pred manj kot dvema tednoma.

Če ni možnosti za natančno spremljanje bolnikov in njihovega krvnega tlaka, linezolida ne smemo dajati 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, shizoafektivno motnjo 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 (triptane), neposredno in posredno delujoče simpatikomimetike (vključno z adrenergičnimi bronhodilatatorji, psevdoefedrinom in fenilpropanolaminom), vazopresorje (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 prejemali 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. Pri starejših bolnikih, ki se zdravijo z linezolidom, je lahko tveganje za pojav krvnih diskrazij večje kot pri mlajših bolnikih.

PI Text109034 1	- Updated:	Page 4 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Trombocitopenija se lahko pogosteje pojavi 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 zdravimo z linezolidom, samo če je možno natančno spremljanje vrednosti hemoglobina v krvi, krvne slike in števila trombocitov.

Če se med zdravljenjem z linezolidom pojavi znatna mielosupresija, je treba zdravljenje prekiniti, razen če je nadaljevanje zdravljenja nujno potrebno; v tem primeru pa je treba intenzivno spremljati krvno sliko in uvesti ustrezne dodatne terapevtske ukrepe.

Poleg tega se priporoča tedensko spremljanje celotne krvne slike (vključno z ravnmi hemoglobina, trombocitov ter skupnim in diferencialnim številom levkocitov) pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z linezolidom, ne glede na izhodiščno krvno sliko.

V študijah sočutne uporabe se je pri bolnikih, ki so prejeli linezolid dlje od najdaljšega priporočenega časa zdravljenja 28 dni, pogosteje pojavila huda anemija. Ti bolniki so pogosteje potrebovali transfuzijo krvi. O primerih anemije, pri kateri je bila potrebna transfuzija krvi, so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Več primerov je bilo med bolniki, ki so prejeli linezolid dlje kot 28 dni.

V obdobju trženja so poročali o primerih sideroblastne anemije. V primerih, ko je bil čas nastopa znan, je večina bolnikov prejela linezolid dlje kot 28 dni. Večina bolnikov je po prekinitvi zdravljenja z linezolidom v celoti ali delno okrevala, ne glede na to, ali so se zdravili za anemijo ali ne.

Neravnovesje umrljivosti v kliničnem preizkušanju 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 obolevnosti 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 obolevnosti 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 tekom študije več bolnikov dobilo okužbo, ki so jo povzročile po Gramu negativne bakterije, in umrlo zaradi okužbe, ki so jo povzročile po Gramu negativne bakterije, 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, samo če ni na voljo drugih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.1). V takšnem primeru je obvezno sočasno zdravljenje proti po Gramu negativnim bakterijam.

Driska in kolitis, povezana z antibiotiki

Driska in kolitis, povezana z antibiotiki, vključno s psevdomembranskim kolitisom in drisko, povezano z bakterijo *Clostridium difficile*, se pojavljata pri uporabi skoraj vseh antibiotikov, tudi linezolida, in v vseh stopnjah resnosti – od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. To možnost je treba upoštevati pri postavljanju diagnoze bolnikom, ki med zdravljenjem z linezolidom ali po njem dobijo hudo drisko. V primeru potrjene diagnoze driske ali kolitisa, povezanih z antibiotičnim zdravljenjem, ali suma nanju, je treba prekiniti zdravljenje z antibiotiki, tudi linezolidom, in nemudoma uvesti ustrezne terapevtske ukrepe. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je v teh primerih kontraindicirana.

Laktacidoza

PI Text109034 1	- Updated:	Page 5 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi linezolida so poročali o laktacidozi. Pri bolnikih, pri katerih se med prejetjem linezolida pojavijo znaki in simptomi metabolne acidoze, vključno s ponavljajočo se navzeo ali bruhanjem, bolečino v trebuhu, majhno vrednostjo bikarbonatov 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 pri zdravljenju, ki traja dlje kot 28 dni.

Serotoninski sindrom

Med sočasno uporabo linezolida in serotoninergičnih učinkovin, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in opiodi, so poročali o spontanem pojavu serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba linezolida in serotoninergičnih zdravil je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), razen če je sočasno zdravljenje z linezolidom in serotoninergičnimi zdravili nujno potrebno.

V teh primerih je treba bolnike pozorno spremljati in opazovati glede morebitnih znakov in simptomov serotoninskega sindroma, kot so kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija in motnje koordinacije. Če se taki znaki ali simptomi pojavijo, mora zdravnik razmisliti o prenehanju uporabe ene ali obeh učinkovin. Če se prekine zdravljenje s serotoninergično učinkovino, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

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.

Hiponatremija in SIADH

Med zdravljenjem z linezolidom so pri nekaterih bolnikih opazili hiponatremijo in/ali sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za hiponatremijo, kot so starejši bolniki ali bolniki, ki jemljejo zdravila, ki znižujejo koncentracijo natrija v krvi (npr. tiazidni diuretiki, kot je hidroklorotiazid), je priporočljivo redno spremljanje ravni 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 prejeli 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 zaznavanja barv, zamegljen vid ali okrnjenost vidnega polja. V teh primerih je po potrebi priporočena takojšnja oftalmološka ocena. Če bolniki jemljejo linezolid dlje od priporočenih 28 dni, je treba redno spremljati njihovo funkcijo vida.

Če se pojavi periferna ali optična nevropatija, je treba pretehtati nadaljnjo uporabo linezolida v primerjavi z morebitnim tveganjem.

Če se linezolid uporablja pri bolnikih, ki trenutno jemljejo ali so nedavno jemali zdravila za zdravljenje infekcij povzročenih z mikobakterijami za zdravljenje tuberkuloze, lahko obstaja povečano tveganje za nevropatije.

Konvulzije

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki so se zdravili z linezolidom, so poročali o konvulzijah. Večina teh bolnikov je imela anamnezo epileptičnih napadov ali dejavnike tveganja zanje. Bolnikom je treba naročiti, 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 preizkušanjih niso preučevali.

Uporaba antibiotikov lahko občasno povzroči razrast na antibiotik neobčutljivih mikroorganizmov. Na primer pri približno 3 % bolnikov, ki so v kliničnih preizkušanjih 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 še posebej previdno uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco in samo če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Priporočljivo je, da tudi bolnike s hudo jetrno insuficienco zdravite z linezolidom, samo 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 preizkušanja

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

V kontrolirana klinična preizkušanja 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

Zdravilo Linezolid Krka vsebuje 13,7 g glukoze na 300 ml raztopine. To morajo upoštevati sladkorni bolniki.

Zdravilo Linezolid Krka vsebuje 114 mg (ali 5 mmol) natrija na 300 ml raztopine, kar je enako 5,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze

PI Text109034 1	- Updated:	Page 7 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec 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 povišanje krvnega tlaka, ki ga povzročita psevdoefedrin ali fenilpropanolamin klorid. Sočasna uporaba linezolida s psevdoefedrinom ali fenilpropanolaminom je povzročila povprečno povišanje sistoličnega krvnega tlaka za 30 do 40 mm Hg, medtem ko je sam linezolid povzročil povišanje za 11 do 15 mm Hg, sam psevdoefedrin ali sam fenilpropanolamin povišanje za 14 do 18 mm Hg, placebo pa povišanje za 8 do 11 mm Hg. Podobnih študij pri preiskovancih s hipertenzijo še niso opravili. Pri sočasni uporabi zdravil z vazopresorskim delovanjem, tudi dopaminergičnih zdravil, z linezolidom se priporoča skrbno titriranje njihovih odmerkov, 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 20 mg odmerka v razmiku 4 ur), z linezolidom ali brez njega. Pri normalnih preiskovancih, ki so sočasno prejeli linezolid in dekstrometorfan, niso opazili simptomov serotoninskega sindroma (zmedenost, delirij, nemir, tremor, zardevanje, znojenje, hiperpireksija).

Izkušnje v obdobju trženja: poročali so o pojavu znakov, podobnih serotoninskemu sindromu, pri bolniku, ki je sočasno jemal linezolid in dekstrometorfan; znaki so po prekinitvi zdravljenja z obema zdraviloma izzveneli.

Med sočasno klinično uporabo linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in opiodi, so poročali o primerih 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 prejeli 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 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

Učinek rifampicina na farmakokinetiko linezolida so preučili pri 16 zdravih odraslih moških prostovoljcih, ki so dva dneva in pol prejeli 600 mg linezolida dvakrat dnevno ob 8-dnevem odmerjanju po 600 mg rifampicina enkrat dnevno ali brez njega. Rifampicin je zmanjšal vrednost C_{max} linezolida za povprečno 21 % [90 % interval zaupanja: 15, 27] in vrednost AUC linezolida za povprečno 32 % [90 % interval zaupanja: 27, 37]. Mehanizem in klinični pomen tega medsebojnega delovanja nista znana.

PI Text109034 1	- Updated:	Page 8 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Varfarin

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi linezolida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialna nevarnost za ljudi obstaja.

Linezolid se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno, tj. samo če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje.

Dojenje

Podatki iz študij na živalih kažejo, da linezolid in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko, zato mora doječa mati nehati dojit že pred začetkom zdravljenja z linezolidom in ne sme dojit 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 6.000 odraslih bolnikov, ki so priporočene odmerke linezolida prejeli do 28 dni.

Najpogostejše opisani neželeni učinki so bili driska (8,49 %), navzea (6,9 %), bruhanje (4,3 %) in glavobol (4,2%).

Najpogostejši z zdravilom povezani neželeni učinki, zaradi katerih je bila potrebna prekinitve zdravljenja, so bili glavobol, driska, navzea in bruhanje. Zaradi neželenih učinkov, povezanih z zdravilom, je zdravljenje prekinilo približno 3 % bolnikov.

V preglednico so vključeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila. Uvrščeni so v kategorijo "neznan pogostost", ker iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti njihove dejanske pogostosti.

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 $< 1/100$)

PI Text109034 1	- Updated:	Page 9 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, kandidoza v ustih, 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, sprememba okusa (kovinski okus), omotica	konvulzije*, periferna nevropatija*, hipesteziya, paresteziya		serotoninski sindrom**
Očesne bolezni		optična nevropatija*, zamegljen vid*	okrnjenost vidnega polja*	optični nevritis*, izguba vida*, spremembe v ostrini vida*, spremembe zaznavanja barv*
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 razširjena bolečina v	pankreatitis, gastritis, trebušna distenzija, suha usta, glositis, mehko blato, stomatitis,	obarvanje površine zob, črn, kosmat jezik	

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	trebuhu, zaprtje, dispepsija	spremenjena barva ali motnje jezika		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalen izvid testov jetrne funkcije; zvišane vrednosti AST, ALT ali alkalne fosfataze	zvišana vrednost celotnega bilirubina		
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj	angioedem, urtikarija, dermatitis, bulozni dermatitis, diaforeza	toksična epidermalna nekroliza [#] , Stevens-Johnsonov sindrom [#] , preobčutljivostni vaskulitis	alopecija
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza*	
Bolezni sečil	zvišana vrednost 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	povišana 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; znižane vrednosti celokupnih beljakovin, albumina, natrija ali kalcija; zvišane ali znižane vrednosti kalija ali bikarbonata	<u>biokemične preiskave</u> zvišane vrednosti natrija ali kalcija; znižana vrednost glukoze v neteščem stanju; zvišana ali znižana vrednost klorida <u>hematološke preiskave</u> povečano število retikulocitov; zmanjšano število nevtrofilcev		

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	<u>hematološke</u> <u>preiskave</u> povečano število nevtrofilcev ali eozinofilcev; znižana vrednost hemoglobina, hematokrita ali zmanjšano število eritrocitov; povečano ali zmanjšano število trombocitov ali levkocitov			
--	---	--	--	--

* Glej poglavje 4.4.

** Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

Pogostnost neželenih učinkov je bila ocenjena z uporabo "pravila treh"

† Glejte spodaj

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

† V nadzorovanih kliničnih preizkušanjih, v katerih je zdravljenje z linezolidom trajalo do 28 dni, so o anemiji poročali pri manj kot 2,0 % bolnikov. Pri bolnikih s smrtno nevarnimi okužbami in drugimi sočasnimi boleznimi v programu za sočutno uporabo je bil delež bolnikov, pri katerih se je razvila anemija pri prejemanju linezolida do 28 dni, 2,5 % (33/1326), pri tistih, ki so prejeli linezolid dlje od 28 dni, pa 12,3 % (53/430). Delež bolnikov, pri katerih se je zaradi zdravila razvila huda anemija in ki so potrebovali transfuzijo krvi, je bil 9 % (3/33) pri bolnikih, ki so se zdravili do 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

PI Text109034 1	- Updated:	Page 12 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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.

Zdravljenje

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 triurne 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.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druge protimikrobne učinkovine; oznaka ATC: J01XX08.

Mehanizem delovanja

Linezolid je sintetično protibakterijsko zdravilo, ki sodi v nov razred protimikrobnih snovi, oksazolidinonov. *In vitro* je učinkovit proti aerobnim po Gramu pozitivnim bakterijam in anaerobnim mikroorganizmom. Linezolid s posebnim mehanizmom delovanja selektivno zavira sintezo bakterijskih beljakovin. 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.

Farmakodinamični učinki

In vitro je postantibiotičen učinek (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 *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 (MIK) za povzročitelja.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), ki jih je postavil EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) za linezolid (v 11.0, veljavna od 01.01.2021)

	občutljivi	Odporni
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoki skupin A, B, C in G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Mejni vrednosti MIK, ki nista vezani na vrsto*	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*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 odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato so lokalni podatki o odpornosti mikroorganizmov zaželeni, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi poiščite nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je koristnost zdravlila 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 <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokoki skupine C Streptokoki skupine G Po Gramu pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <u>Odporni mikroorganizmi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> sp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> sp.

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

Čeprav *in vitro* linezolid kaže nekaj učinkovitosti proti bakterijam *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* in *Mycoplasma pneumoniae*, za prikaz klinične učinkovitosti ni na voljo dovolj podatkov.

Odpornost

Navzkrižna odpornost

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

Odpornost na linezolid je povezana s točkovnimi mutacijami v genu, ki kodira 23S rRNA.

PI Text109034 1	- Updated:	Page 14 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tako kot je dokumentirano za druge antibiotike, uporabljene pri bolnikih z okužbami, ki jih je težavno zdraviti, in/ali za daljša obdobja, so tudi pri linezolidu opažali zmanjševanje občutljivosti. Odpornost na linezolid je opisana pri enterokokih, *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 odporni mikroorganizmi, je pomembno povečati ukrepe za nadzor nad okužbami.

Klinična učinkovitost in varnost

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) 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 pri klinično ocenljivi populaciji je bil pri linezolidu 89,3 % (134/150) in pri vankomicinu 84,5 % (60/71) (95 % interval zaupanja: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

Po peroralni uporabi se linezolid absorbira hitro in v veliki meri. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v roku 2 ur po zaužitju. Absolutna biološka uporabnost linezolida (peroralno in intravensko odmerjanje v navzkrižni študiji) je popolna (približno 100 %). Hrana nima pomembnega vpliva na absorpcijo linezolida. Absorpcija peroralne suspenzije je podobna absorpciji filmsko obloženih tablet. Ugotovljeni plazemski koncentraciji C_{max} in C_{min} 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 ugotovljeni C_{max} in C_{min} po peroralnem odmerku 600 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja 21,2 [5,8] mg/l in 6,15 [2,94] mg/l. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi do drugega dneva 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 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 epitelijsko 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: aminoetoksiocetnokislinskega presnovka (PNU-142300) in hidroksietilglicinskega presnovka (PNU-142586). Hidroksietilglicinski presnovek

PI Text109034 1	- Updated:	Page 15 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(PNU-142586) je glavni presnovek linezolida pri človeku in menijo, da nastaja z neencimskim procesom. Aminoetoksiacetnokislinski presnovek (PNU-142300) pa nastaja v manjši količini. Odkrili so še druge, manj pomembne in neaktivne presnovke linezolida.

Izločanje

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago do zmerno ledvično insuficienco se linezolid v stanju dinamičnega ravnovesja izloča v urin 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 utegnilo 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 največje plazemske koncentracije linezolida.

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

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).

Starejši: 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). 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, pri ženskah ni pričakovati bistvenega zvišanja plazemske koncentracije nad vrednosti, za katere je bilo ugotovljeno, da jih bolnice dobro prenašajo. Prilaganje odmerkov torej ni potrebno.

Pediatrična populacija (starost manj kot 18 let): Podatki o varnosti in učinkovitosti linezolida pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) so omejeni, zato uporaba linezolida pri tej starostni skupini ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2). Za določitev varnih in učinkovitih odmerkov 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.

PI Text109034 1	- Updated:	Page 16 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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. Pretirano kopičenje pri tem režimu odmerjanja v prvem tednu življenja ni verjetno, 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 prejemajo 600 mg na 12 ur, podobna kot pri odraslih, ki prejemajo enak odmerek.

Pri pediatričnih bolnikih z ventrikuloperitonealnim šantom, ki so prejeli 10 mg linezolida na kg na 12 ur ali na 8 ur, so po posamičnem oz. večkratnem odmerjanju opazili spremenljivo koncentracijo linezolida v cerebrospinalnem likvorju. Terapevtske koncentracije v cerebrospinalnem likvorju niso bile ne dosledno dosežene ne ohranjene. Zato linezolida ni priporočljivo uporabljati za empirično zdravljenje pediatričnih bolnikov z okužbami osrednjega živčevja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linezolid je pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila približno enaka stopnji izpostavljenosti pri ljudeh, zmanjšal plodnost in uspešnost razmnoževanja pri podganjih samcih. Pri spolno zrelih živalih so bili ti učinki reverzibilni. Pri mladičih, ki so jih zdravili z linezolidom skoraj celotno dobo spolnega dozorevanja, pa učinki na plodnost niso bili reverzibilni. Opazili so nenormalno morfologijo spermijev v testisih odraslih podganjih samcev ter hipertrofijo in hiperplazijo epitelijskih celic v obmodku. Kaže, da je linezolid pri podganah vplival na zorenje spermijev. Dodajanje testosterona ni imelo vpliva na linezolidove učinke na plodnost. Hipertrofije obmodka pri psih, ki so jih zdravili en mesec, niso opazili, kljub temu da so bile prisotne očitne spremembe v teži prostate, mod in obmodka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri miših in podganah niso pokazale znakov teratogenega delovanja linezolida pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja oz. enaka 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 opazili blago toksičnost pri izpostavljenostih, manjših od klinične izpostavljenosti. Opazili 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 opazili znake reverzibilnega in od odmerka odvisnega povečanja predimplantacijskih izgub z ustreznim upadom plodnosti. Pri kuncih se je manjša telesna masa ploda pojavila le v primeru toksičnih učinkov na mater (klinični znaki, zmanjšano pridobivanje telesne mase in manjše uživanje hrane) pri majhnih izpostavljenostih, 0,06-kratnih v primerjavi z izpostavljenostjo pri ljudeh na podlagi AUC. Znano je, da je ta živalska vrsta občutljiva za učinke antibiotikov.

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

Pri podganah in psih je linezolid povzročil reverzibilno mielosupresijo.

Pri podganah, ki so linezolid dobivale peroralno 6 mesecev, so ob odmerku 80 mg/kg/dan opazili nereverzibilno minimalno do blago degeneracijo aksonov ishiadičnih živcev; minimalno degeneracijo

PI Text109034 1	- Updated:	Page 17 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ishjadičnega živca so ob tem odmerku opazili tudi pri enem samcu na vmesni avtopsiji po 3 mesecih. Za preučitev ugotovitev o degeneraciji vidnega živca so opravili občutljivo morfološko oceno 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 podlagi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti niso pokazali posebnih tveganj za ljudi poleg tistih, ki so že navedena v drugih poglavjih tega Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Študij kancerogenosti oziroma onkogenosti niso opravili zaradi kratkega časa zdravljenja in dejstva, da niso opazili genotoksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza monohidrat
natrijev citrat dihidrat
citronska kislina
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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 i.v. kanal uporabiti za zaporedne infuzije več zdravil; v tem primeru morate ta i.v. kanal pred infuzijo linezolida in po njej izprati s kompatibilno infuzijsko raztopino (glejte poglavje 6.6).

Znano je, da je zdravilo Linezolid Krka 2 mg/ml raztopina za infundiranje fizikalno nezdružljivo z naslednjimi snovmi: amfotericin B, klorpromazinijev klorid, diazepam, pentamidinijev izetionat, eritromicinijev laktobionat, natrijev fenitoinat in sulfametoksazol/trimetoprim. Poleg tega je raztopina kemično nezdružljiva z natrijevim ceftriaksonatom.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odprtju: Po pripravi je kemijska in fizikalna uporabnost 24 ur pri sobni temperaturi v primarni ovojnini (vreči) po odstranitvi sekundarne ovojnine (zaščitne vreče). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

PI Text109034 1	- Updated:	Page 18 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina za infundiranje:

Primarna ovojna:

Večslojna poliolefinska plastična vreča (300 ml) z večslojno poliolefinsko plastično cevko in poliolefinskim navojnim konektorjem.

Sekundarna ovojna:

Zaščitna vreča iz večslojnega filma. Sloji filma od zunanjega proti notranjemu: poliester, aluminij, poliester, propilen, v škatli. Škatla vsebuje 1 ali 10 vreč.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Samo za enkratno uporabo. Zunanji ovoj odstranite šele 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 pred uporabo vizualno pregledajte, uporabiti smete samo bistre tekočine, brez vidnih delcev.

Zdravilo Linezolid Krka 2 mg/ml raztopina za infundiranje je združljivo z naslednjimi raztopinami: 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje (Hartmannova raztopina za injiciranje).

Vreč ne uporabljajte v serijskih povezavah. Vso neuporabljeno raztopino zavržite. Delno porabljenih vreč ne smete ponovno priključiti na infuzijski sistem.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/17/02293/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 2. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 8. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PI Text109034 1	- Updated:	Page 19 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Linezolid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

15. 5. 2026