

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Linezolid Accord 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 600 mg linezolida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,82 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela, ovalna tableta, ki meri v dolžino 18,5 mm in v širino 9,5 mm. Tablete so bikonevksne, filmsko obložene, z odtisnjeno oznako "EQ1" na eni strani in gladke na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolnišnična pljučnica

Doma pridobljena pljučnica

Zdravilo Linezolid Accord je indicirano pri odraslih za zdravljenje doma pridobljene pljučnice in bolnišnične pljučnice, kadar vemo oziroma sumimo, da so njuni povzročitelji občutljive po Gramu pozitivne bakterije. Pri odločanju o tem, ali je linezolid ustrezen za zdravljenje, je treba upoštevati rezultate mikrobioloških testov ali podatke o prevalenci odpornosti na protibakterijska zdravila med po Gramu pozitivnimi bakterijami (za ustrezne organizme glejte poglavje 5.1).

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

Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.4)

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

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

Zdravljenje z zdravilom Linezolid Accord lahko začnemo samo v bolnišnici in po posvetu z ustreznim specialistom, kot sta mikrobiolog ali specialist za infekcijske bolezni.

Potrebno je upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Linezolid v obliki raztopine za infundiranje, filmsko obloženih tablet ali peroralne suspenzije lahko uporabljamo za začetno zdravljenje. Pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli s parenteralnim pripravkom, lahko preidemo na peroralni pripravek takoj, ko je to klinično indicirano. V takšnih okoliščinah ni treba prilagajati odmerka, saj je peroralna biološka uporabnost linezolida približno 100 %.

Priporočen odmerek in dolžina zdravljenja pri odraslih

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

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

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

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

Spodaj so navedeni priporočeni odmerki za raztopino za infundiranje in tablete/granule za peroralno suspenzijo:

Okužbe	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Bolnišnična pljučnica	600 mg dvakrat na dan	10-14 zaporednih dni
Doma pridobljena pljučnica		
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	600 mg dvakrat na dan	

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost linezolida pri otrocih (starih < 18 let) nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična okvara

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

Huda ledvična okvara (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min)

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

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

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

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

Jetrna okvara

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

Način uporabe

Priporočeni odmerek linezolida je potrebno dajati peroralno, dvakrat na dan.

Pot uporabe: peroralna uporaba.

Filmsko obložene tablete lahko bolnik vzame skupaj s hrano ali brez nje. Tableto je potrebno pogoltniti celo z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na linezolid 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 dva tedna po prenehanju jemanja katerega od teh zdravil.

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

- bolnikom s hipertenzijo, ki ni pod nadzorom, ter bolnikom s feokromocitomom, karcinoidom, tirotoksikozo, bipolarno depresijo, shizoafektivnimi motnjami ali akutno zmedenostjo.
- bolnikom, ki jemljejo katero od naslednjih zdravil: zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.4), triciklični antidepresivi, agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT₁ (triptani), neposredno in posredno delujoči simpatikomimetiki (vključno z adrenergičnimi bronhodilatatorji, psevdofedrinom in fenilpropanolaminom), vazopresorji (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergična zdravila (npr. dopamin, dobutamin), petidin ali buspiron.

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

Linezolid vsebuje sojin lecitin, ki lahko vsebuje beljakovine arašidov. Evropska farmakopeja ne vključuje testa za preostale beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri nekaterih 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. Starejši bolniki, ki se zdravijo z linezolidom, so lahko bolj ogroženi za pojav krvne diskrazije v primerjavi z mlajšimi. Do trombocitopenije pogosteje pride pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, ne glede na to, ali se zdravijo z dializo ali ne, in pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter. Zato je treba naslednjim bolnikom 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 okvaro jeter; če zdravljenje traja več kot 10 do 14 dni. Takšne bolnike smemo zdraviti z linezolidom le, če je možno natančno spremljanje vrednosti hemoglobina v krvi, krvne slike in števila trombocitov.

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

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

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

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

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

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

Z antibiotiki povezana driska in kolitis

Z antibiotiki povezana driska in z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom in s *Clostridium difficile* povezano drisko, so bili opisani pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z linezolidom. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Pri vsakem bolniku, ki dobi hudo drisko med ali po jemanju linezolida, je treba upoštevati zgornje diagnoze. V primeru suma ali potrditve z antibiotiki povezane driske ali z antibiotiki povezanega kolitisa je treba zdravljenje z antibiotiki vključno z linezolidom, prekiniti in nemudoma izvajati ustrezne terapevtske ukrepe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v tem primeru

kontraindicirana.

Laktacidoza

Pri uporabi linezolida so poročali o laktacidozi. Pri bolnikih, pri katerih se med jemanjem linezolida pojavijo znaki in simptomi metabolne acidoze, vključno s ponavljajočo se navzeo ali bruhanjem, bolečino v trebuhu, nizko vrednostjo 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 proteinov v mitohondriju. Posledica te inhibicije je lahko pojav neželenih učinkov, kot so laktacidoza, anemija in nevropatija (optična ali periferna); ti učinki so bolj pogosti, ko zdravilo uporabljamo dlje kot 28 dni.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi linezolida in serotonergičnih zdravil, vključno z antidepresivi kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in opioidi, so iz spontanih 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 teh primerih je potrebno bolnike natančno opazovati glede znakov in simptomov serotoninskega sindroma, kot so kognitivna disfunkcija, hiperpireksija, hiperrefleksija in nekoordiniranost. Če se znaki ali simptomi pojavijo, mora zdravnik razmisliti o prekinitvi enega ali obeh zdravil. V primeru prekinitve sočasnega zdravljenja s serotonergičnim zdravilom se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Rabdomioliza

Pri uporabi linezolida so poročali o rabdomiolizi. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo je treba linezolid uporabljati previdno. Če se pojavijo znaki ali simptomi rabdomiolize, je treba prenehati uporabljati linezolid in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Hiponatriemija in SIADH

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

Periferna in optična nevropatija

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

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

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

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

Konvulzije

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

Zaviralci monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilen neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAOI), 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 za bolnike z drugimi osnovnimi boleznimi in/ali tiste, ki sočasno jemljejo tudi druga zdravila, zaradi katerih bi lahko bili v nevarnosti zaradi zaviranja encima MAO, so zelo omejeni. Zaradi tega uporabe linezolida v teh okoliščinah ne priporočamo, razen če je možno skrbno spremljanje bolnikov in njihov nadzor (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Uporaba s hrano ali pijačo z visoko vsebnostjo tiramina

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

Superinfekcija

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

Uporaba antibiotikov lahko občasno povzroči razrast na antibiotik neobčutljivih mikroorganizmov. Na primer: pri približno 3 % bolnikov, ki so v kliničnih raziskavah prejeli priporočene odmerke linezolida, se je pojavila kandidoza zaradi jemanja zdravila. Če pride med zdravljenjem 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 le, 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 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 semenčic pri odraslih podganjih samcih ob izpostavljenosti, ki je bila približno tolikšna, kot je pričakovana pri človeku. Možni učinki linezolida na moški reproduktivni sistem pri človeku niso znani (glejte poglavje 5.3).

Klinična preskušanja

Varnosti in učinkovitosti linezolida pri zdravljenju, daljšem od 28 dni, še niso preučili.

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto. Bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, se lahko obvesti, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze

Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec encima monoaminooksidaze (MAOI). 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 inhibicije MAO, so zelo omejeni. Linezolida torej ne priporočamo 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 zvišanje krvnega tlaka

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

Morebitne serotonergične interakcije

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

Izkušnje v obdobju trženja: poročali so o enem primeru pojava znakov serotoninskega sindroma pri bolniku, ki je sočasno jemal linezolid in dekstrometorfan; serotoninski sindrom je po prekinitvi zdravljenja z obema zdravili izzvenel.

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

Uporaba s hrano ali pijačo z visoko vsebnostjo tiramina

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

Zdravila, ki se presnavljajo 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 jim dajali 600 mg linezolida dvakrat na dan 2,5 dni sočasno z rifampicinom ali brez rifampicina v režimu 600 mg enkrat na dan 8 dni. Rifampicin je zmanjšal C_{max} in AUC linezolida za povprečno 21 % (90 % IZ, 15,27) oziroma 32 % (90 % IZ, 27, 37). Mehanizem in klinični pomen 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 največjega INR in 5 % zmanjšanja AUC INR. Za bolnike, ki so sočasno prejemali varfarin in linezolid, ni zadostnih podatkov, da bi lahko ovrednotili klinični pomen teh izsledkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Bolnike je treba opozoriti na nevarnost omotice ali znake motenj vida (kot je 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 ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja preglednica prikazuje seznam neželenih učinkov zdravila; pogostnost temelji na podatkih o neželenih učinkih iz vseh vzrokov iz kliničnih študij, ki so zajele več kot 6000 odraslih bolnikov, zdravljenih s priporočenimi odmerki linezolida do 28 dni.

Najpogostejše zabeleženi so bili driska (8,9 %), glavobol (4,2 %), navzea (6,9 %) in bruhanje (4,3 %).

Najpogostejše zabeleženi z zdravilom povezani neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili glavobol, driska, navzea in bruhanje. Zaradi neželenega učinka, povezanega z zdravilom, so zdravljenje prekinili približno 3 % bolnikov.

Dodatni neželeni učinki, opaženi v obdobju trženja zdravila, so vključeni v preglednico.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Zelo redki (< 1/10 000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, kandidoza v ustih, kandidoza v nožnici, glivične okužbe	kolitis, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov, 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*, hipestezija, parestezija			serotoninski sindrom**
Očesne bolezni		optična nevropatija*, zamegljen vid*	okrnjenost vidnega polja*		optični nevritis*, izguba vida*, spremembe v ostrini vida*, spremembe barvnega zaznavanja*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus			
Srčne bolezni		aritmija (tahikardija)			
Žilne bolezni	hipertenzija	tranzitorna ishemična ataka, flebitis, tromboflebitis			

Bolezni prebavil	driska, navzea, bruhanje, lokalizirana ali razširjena bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija	pankreatitis, gastritis, napihnjenost trebuha, suha usta, glositis, mehko blato, stomatitis, spremenjena barva ali motnje jezika	sprememba barve zob na površini, črn, kosmat jezik		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalen izvid testov jetrne funkcije; zvišane vrednosti AST, ALT ali alkalne fosfataze	zvišan celotni bilirubin			
Bolezni kože in podkožja	srbenje, izpuščaj	angioedem, urtikarija, dermatitis, diaforeza, bulozni dermatitis	toksične epidermalne nekrolize [#] , Stevens-Johnsonov sindrom [#] , preobčutljivostni vasculitis		alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			rabdomioliza*		
Bolezni sečil	zvišane vrednosti dušika v krvi v obliki sečnine	odpoved ledvic, zvišan kreatinin, poliurija			
Motnje reprodukcije in dojk		vulvovaginalne motnje			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, lokalizirana bolečina	mrzlica, utrujenost, bolečina na mestu injiciranja, večja žeja			

Preiskave	<u>biokemične preiskave</u>	<u>biokemične preiskave</u>			
	zvišane vrednosti LDH, kreatin-kinaze, lipaze, amilaze ali glukoze v neteščem stanju, znižani celokupni proteini, albumin, natrij ali kalcij, zvišan ali znižan kalij ali bikarbonat <u>hematološke preiskave</u> povečano število nevtrofilcev ali eozinofilcev; znižan hemoglobin, hematokrit ali število eritrocitov; povečano ali zmanjšano število trombocitov ali levkocitov	zvišan natrij ali kalcij; znižana glukoza v neteščem stanju; zvišan ali znižan klorid <u>hematološke preiskave</u> povečano število retikulocitov; zmanjšano število nevtrofilcev			

* Glej poglavje 4.4

** Glejte poglavji 4.3 in 4.5

Pogostost neželenih učinkov ocenjena z uporabo "Pravila 3"

† Glejte spodaj

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

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

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 linezolidu 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 Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ni.

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

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

Znaki toksičnosti zdravila pri podganah po odmerku 3000 mg/kg/dan so bili zmanjšana aktivnost in ataksija, pri psih, ki so prejeli 2000 mg/kg/dan, pa so opazili bruhanje in tremor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge protimikrobne učinkovine

Oznaka ATC: J01XX08.

Splošne lastnosti

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

In vitro je postantibiotično delovanje (PAE) linezolida na *Staphylococcus aureus* trajalo približno 2 uri. Pri meritvah na 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 (MIC) za povzročitelja.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za linezolid je določil odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in

so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Občutljivost

Prevalenca pridobljene rezistence pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o rezistenci mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je treba, poiščite nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca rezistence 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> * S Streptokoki skupine C Streptokoki skupine G Po Gramu pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.
<u>Rezistentni 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

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

Rezistenca

Navzkrižna rezistenca

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

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

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

Podatki iz kliničnih preskušanj

Študije v pediatrični populaciji

V odprti študiji pri otrocih od rojstva do 11. leta starosti so primerjali učinkovitost linezolida (10 mg/kg na 8 ur) in vankomicina (10–15 mg/kg na 6 ur-24 ur) za zdravljenje okužb, ki so jih domnevno ali dokazano povzročili odporni grampozitivni patogeni (vključno z bolnišnično pljučnico, zapletenimi okužbami kože in kožnih struktur, katetrsko bakteriemijo, bakteriemijo neznanega izvora in drugimi okužbami). Delež kliničnih ozdravitev v klinično ovrednoteni populaciji je bil z linezolidom 89,3 % (134/150) in z vankomicinom 84,5 % (60/71) (95 % interval zaupanja: –4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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 absorpcije ne poslabša bistveno in absorpcija iz peroralne suspenzije je podobna, kot je dosežena s filmsko obloženimi tabletami.

Ugotovljeni $C_{\max}$ in $C_{\min}$ plazemski koncentraciji linezolida (povprečna in [SD]) v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerku po 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 po 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 je doseženo po drugem dnevu odmerjanja.

Porazdelitev

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

Koncentracije linezolida so v študijah na omejenem številu prostovoljcev določali po večkratnem odmerjanju in v različnih telesnih tekočinah. Razmerje med linezolidom v slini in linezolidom v plazmi je bilo 1,2:1,0, za znoj pa je to razmerje znašalo 0,55:1,0. Razmerji za epiteljsko tekočino in alveolarne celice pljuč pa sta bili 4,5:1,0 in 0,15:1,0, merjeno pri $C_{\max}$ v 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, in sicer v glavnem do dveh neaktivnih derivatov karboksilne kisline z odprtim obročem: aminoetoksiacetnokislinskega presnovka (PNU-142300) in hidroksietilglicinskega presnovka (PNU-142586). Hidroksietilglicinski presnovek (PNU-142586) je glavni presnovek linezolida pri človeku in menijo, da nastaja z neencimskim procesom. Aminoetoksiacetnokislinski presnovek (PNU-142300) pa nastaja v manjši količini. Odkrili so še druge, manj pomembne in neaktivne presnovke linezolida.

Izločanje

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

Neledvični očistek linezolida je približno 65 % celotnega očistka linezolida. Pri povečevanju odmerka linezolida je vidna manjša nelinearnost očistka, kar bi utegnili 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 (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min) so po enkratnem odmerku 600 mg linezolida ugotavljali 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 okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) ni spremenjena. Farmakokinetike linezolida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) pa še niso raziskovali. Ker se linezolid presnovi z neencimskim procesom, ni pričakovati, da bi motnja delovanja jeter bistveno vplivala na njegovo presnovo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

Po dnevnem dajanju 10 mg/kg linezolida na 8 ur otrokom, starim od 1 tedna do 12 let, je bila 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. Pretirana akumulacija pri tem režimu odmerjanja v prvem tednu življenja ni verjetna, saj očistek v tem obdobju hitro narašča.

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

Pri pediatričnih bolnikih z ventrikuloperitonealnim šantom, ki so dobivali 10 mg linezolida na kg na

12 ur ali na 8 ur, so po posamičnem oz. večkratnem odmerjanju opazali 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.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linezolid je pri nivoju izpostavljenosti zdravilu, ki je približno enak nivoju 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 in hipertrofijo in hiperplazijo epitelijskih celic v obmodku. Opazili so, da linezolid vpliva na dozorevanje podganjih semenčic. Dodajanje testosterona ni imelo vpliva na z linezolidom povzročene učinke na plodnost. Hipertrofije obmodka pri psih, ki so bili zdravljeni en mesec, niso opazili, kljub temu, da so bile prisotne očitne spremembe v teži prostate, testisov in obmodka.

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

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

Pri podganah in psih je linezolid povzročil reverzibilno mielosupresijo.

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

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in

genotoksičnosti niso pokazali posebnih dodatnih tveganj za človeka poleg tistih, ki so že navedena v drugih poglavjih tega dokumenta. Raziskav kancerogenosti oz. onkogenosti niso opravili zaradi kratkega časa zdravljenja in dejstva, da niso opazili genotoksičnih učinkov v standardnem naboru študij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

hidroksipropilceluloza-L

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezijev stearat

Filmska obloga:

delno hidroliziran polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

smukec

sojin lecitin

ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 90 dni za pakiranje v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete zdravila Linezolid Accord 600 mg so na voljo v Alu-Alu pretisnem omotu, pakiranem v škatli, ali v plastenki iz HDPE. Plastenske iz HDPE so opremljene z belo, neprozorno, za otroke varno zaporko iz polipropilena (s tesnilno blazinico z indukcijsko pečateno obrobo) in sušilno ploščico.

Ena škatla z Alu-Alu pretisnimi omoti vsebuje 1, 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 tablet.

Ena HDPE plastenka vsebuje 10, 30 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02127/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.04.2016
Datum zadnjega podaljšanja: 26.8.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 3. 2026