

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Linezolid Teva 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg linezolida.

Pomožne snovi

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 185,73 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, filmsko obložena, podolgovata tableta z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7490« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI**4.1 Terapevtske indikacije**

Kadar je peroralno zdravljenje ustrezno:

- *Bolnišnična pljučnica*
Pljučnica, pridobljena v domačem okolju
Zdravilo Linezolid Teva je indicirano za zdravljenje pljučnice, pridobljene v domačem okolju, in bolnišnične pljučnice, kadar vemo oziroma sumimo, da so njuni povzročitelji občutljive grampozitivne 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 grampozitivnimi bakterijami (ustrezni organizmi so navedeni v poglavju 5.1).
Linezolid ni učinkovit proti okužbam, ki jih povzročajo gramnegativni patogeni. V primeru potrjene okužbe z gramnegativno bakterijo ali suma nanjo je treba sočasno uvesti specifično terapijo proti gramnegativnim bakterijam.
- *Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.4)*
Zdravilo Linezolid Teva je indicirano za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv **samo** v primeru, ko mikrobiološko testiranje pokaže, da je okužbo povzročila občutljiva grampozitivna bakterija.
Linezolid ni učinkovit proti okužbam, ki jih povzročajo gramnegativni patogeni. Linezolid smemo pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv z znano ali možno sočasno okužbo z gramnegativnimi bakterijami uporabiti samo, kadar ni na voljo drugih možnosti (glejte poglavje 4.4). V takšnem primeru je **obvezna** sočasna terapija proti gramnegativnim bakterijam.

Zdravljenje z linezolidom se sme začeti samo v bolnišnici ali po posvetu z ustreznim specialistom, na primer mikrobiologom ali infektologom.

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni rabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za začetno zdravljenje se lahko uporabijo raztopina za intravensko infundiranje, filmsko obložene tablete ali peroralna suspenzija linezolida, odvisno od tega, katera oblika je na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se je zdravljenje začelo s parenteralnim pripravkom, se lahko preide na eno od peroralnih oblik, če je to klinično indicirano. V takšnih okoliščinah ni treba prilagajati odmerka, saj je peroralna biološka uporabnost linezolida približno 100-odstotna.

Priporočeno odmerjanje in trajanje zdravljenja pri odraslih

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

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

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

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

Priporočeni odmerki so naslednji:

okužbe	odmerjanje	trajanje zdravljenja
bolnišnična pljučnica	600 mg dvakrat dnevno	10 do 14 zaporednih dni
zunajbolnišnična pljučnica	600 mg dvakrat dnevno	10 do 14 zaporednih dni
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	600 mg dvakrat dnevno	10 do 14 zaporednih dni

Otroci

Podatki o varnosti in učinkovitosti uporabe linezolida pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) niso zadostni za določitev priporočil za odmerjanje (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Zato upora linezolida v tej starostni skupini ne priporočamo, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z ledvično insuficienco

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

Bolniki s hudo ledvično insuficienco (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min)

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.

Ker se v času 3-urne 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 menimo, da 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.

Bolniki z jetrno insuficienco

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

Način uporabe

Priporočeni odmerek linezolida je treba uporabljati dvakrat dnevno.

Pot uporabe

Peroralna uporaba.

Filmsko obložene tablete lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

Linezolida ne smejo dobivati 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 opazovanje bolnikov in spremljanje njihovega krvnega tlaka, se linezolid ne sme dajati bolnikom z naslednjimi že obstoječimi bolezenskimi stanji ali 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: zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.4), triciklični antidepresivi, agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT₁ (triptani), neposredno in posredno delujoči simpatikomimetiki (vključno z adrenergičnimi bronhodilatatorji, psevdoefedrinom in fenilpropanolaminom), vazopresorji (npr. adrenalin, noradrenalin), dopaminergična zdravila (npr. dopamin, dobutamin), petidin ali buspiron.

Podatki, dobljeni v raziskavah na živalih, kažejo, da linezolid in njegovi metaboliti lahko prehajajo v materino mleko. Zato mora mati nehati dojiti pred začetkom zdravljenja z linezolidom in z dojenjem ves čas zdravljenja ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 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 monoaminooksidaze, so zelo omejeni. Zaradi tega uporabe linezolida v teh okoliščinah ne priporočamo, razen če je možno skrbno opazovanje in spremljanje bolnikov (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnikom je treba svetovati, naj ne uživajo velikih količin hrane, bogate s tiraminom (glejte poglavje 4.5).

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli linezolid, so poročali o mielosupresiji (vključno z anemijo, levkopenijo, pancitopenijo in trombocitopenijo). V primerih, pri katerih je izid znan, so se hematološki

parametri po prenehanju zdravljenja z linezolidom popravili na vrednosti pred zdravljenjem. Zdi se, da je tveganje za pojav teh učinkov povezano s trajanjem zdravljenja. Trombocitopenija se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, ne glede na to, ali se zdravijo z dializo ali ne. Zato se priporoča skrbno spremljanje krvne slike pri bolnikih:

- ki imajo že pred zdravljenjem anemijo, granulocitopenijo ali trombocitopenijo;
- ki sočasno prejemajo tudi druga zdravila, ki bi lahko zmanjšala raven hemoglobina in število krvnih celic ali ki negativno vplivajo na število in delovanje trombocitov;
- ki imajo hudo ledvično insuficienco;
- ki se zdravijo dlje kot 10 do 14 dni.

Zdravljenje takšnih bolnikov z linezolidom se priporoča 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 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 za sočutno uporabo se je pri bolnikih, ki so jemali 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 jemali linezolid dlje kot 28 dni.

Pri uporabi linezolida so poročali o laktacidozi. Bolniki, pri katerih se med jemanjem linezolida pojavijo znaki in simptomi metabolne acidoze, ki vključujejo ponavljajočo se navzeo ali bruhanje, bolečine v trebuhu, nizko raven hidrogenkarbonatov ali hiperventilacijo, potrebujejo takojšnjo zdravniško oskrbo.

V odprti študiji pri zelo bolnih bolnikih, ki so imeli z intravaskularnim katetrom povezane okužbe, se je pri zdravljenju z linezolidom pokazala prekomerna smrtnost v primerjavi z vankomicinom/dikloksacilinom/oksacilinom [78/363 (21,5 %) v primerjavi z 58/363 (16,0 %)]. Stopnja smrtnosti je bila najbolj odvisna od statusa grampozitivne okužbe ob izhodišču. Stopnja smrtnosti je bila podobna pri bolnikih z okužbami, ki jih povzročajo izključno grampozitivne bakterije (verjetnost 0,96; 95-odstotni interval zaupanja: 0,58–1,59), vendar je bila v kraku z linezolidom pomembno povečana ($p=0,0162$) v skupini bolnikov, ki so imeli na začetku študije okužbo s katerikoli drugim patogenom oziroma so bili na začetku študije brez patogenov (verjetnost 2,48; 95-odstotni 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 v času študije več bolnikov dobilo okužbo, ki jo povzročajo gramnegativne bakterije, in umrlo zaradi okužbe, ki jo povzročajo gramnegativne bakterije, in polimikrobnih okužb. Torej se sme linezolid pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv z znano ali možno sočasno okužbo z gramnegativnimi bakterijami uporabiti samo, kadar ni na voljo drugih možnosti (glejte poglavje 4.1). V takšnem primeru je obvezna sočasna terapija proti gramnegativnim bakterijam.

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

Linezolid je treba uporabljati še posebej previdno pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco in se ga sme predpisati samo, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavje 4.2 in 5.2).

Priporočljivo je, da tudi bolnike shudo jetrno insuficienco, zdravite z linezolidom samo, če

pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pseudomembranski kolitis se pojavlja pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, tudi pri linezolidu. Zato je pomembno, da na možnost te diagnoze pomislite pri bolnikih, ki dobijo drisko po jemanju kateregakoli protibakterijskega zdravila. V primeru potrjenega kolitisa, povezanega z antibiotičnim zdravljenjem, ali suma nanj je lahko upravičena prekinitev zdravljenja z linezolidom. Uvesti je treba ustrezne ukrepe.

Driska in kolitis, povezana z antibiotiki, vključno s pseudomembranskim 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.

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

Uporaba antibiotikov lahko občasno povzroči razrast na antibiotik neobčutljivih mikroorganizmov. Pri približno 3 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih dobivali priporočene odmerke linezolida, se je na primer pojavila kandidoza zaradi jemanja zdravila. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba uvesti ustrezne terapevtske ukrepe.

Varnosti in učinkovitosti linezolida pri uporabi, daljši od 28 dni, še niso dokazali.

Med zdravljenjem z linezolidom so poročali o periferni nevropatiji in nevropatiji vidnega živca, ki je v nekaterih primerih napredovala v izgubo vida, in sicer predvsem pri bolnikih, ki so zdravilo dobivali dlje kot 28 dni, kolikor je najdaljše priporočeno zdravljenje.

Vsem bolnikom je treba svetovati, naj zdravnika obvestijo o motnjah vida, kot so spremembe v ostrini vida, spremembe barvnega zaznavanja, zamegljen vid ali napaka vidnega polja. V teh primerih se priporoča takojšnja ocena in, če je potrebno, oftalmološki pregled. 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 glede na potencialno tveganje.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z linezolidom, so poročali o konvulzijah. Večina teh bolnikov je imela anamnezo napadov krčev ali dejavnike tveganja zanje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo povedati zdravniku, če so v preteklosti imeli napade krčev.

Med sočasno uporabo linezolida in serotoninergičnih učinkovin, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), so spontano poročali o primerih serotonininskega sindroma. 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 serotonininskega 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.

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 ljudeh; morebitni učinki linezolida na moški reprodukcijski sistem pri človeku niso znani (glejte poglavje 5.3).

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze ali galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec monoaminooksidaze (MAO). Podatki iz študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in podatki o varnosti uporabe linezolida pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, zaradi katerih bi lahko bili ogroženi zaradi zaviranja monoaminooksidaze, so zelo omejeni. Zato uporabe linezolida v teh okoliščinah ne priporočamo, razen če je možno skrbno opazovanje in spremljanje bolnikov (glejte poglavje 4.3).

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.

Možno medsebojno delovanje z dekstrometorfanom so preučili 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 jemali linezolid in dekstrometorfan, niso opazili simptomov serotoninškega sindroma (zmedenost, delirij, nemir, tremor, zardevanje, diaforeza, hiperpireksija).

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila: poročali so o enem primeru pojava znakov serotoninškega sindroma pri bolniku, ki je sočasno jemal linezolid in dekstrometorfan. Posledica je bila prekinitev zdravljenja z obema zdraviloma.

Med sočasno klinično uporabo linezolida in zaviralcev ponovnega privzema serotonina, vključno z antidepresivi, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), so poročali o primerih serotoninškega sindroma. Čeprav je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), so v poglavju 4.4 opisani ukrepi za bolnike, ki nujno potrebujejo zdravljenje z linezolidom in serotoninergičnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali linezolid in manj kot 100 mg tiramina, niso opažali pomembnejšega presorskega odziva. To pomeni, da se morajo samo izogibati uživanju prekomernih količin hrane in pijač, ki vsebujejo veliko tiramina (npr. zrel sir, ekstrakti kvasa, nedestilirane alkoholne pijače in izdelki iz fermentirane soje, kot je soja omaka).

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

Učinek rifampicina na farmakokinetiko linezolida so preučili pri 16 zdravih odraslih moških prostovoljcih, ki so dva dneva in pol dobivali 600 mg linezolida dvakrat dnevno ob 8-dnevnem odmerjanju po 600 mg rifampicina enkrat dnevno ali brez njega. Rifampicin je zmanjšal vrednost C_{max} linezolida za povprečno 21 % [90-odstotni IZ: 15, 27] in vrednost AUC linezolida za povprečno 32 % [90-odstotni IZ: 27, 37]. Mehanizem in klinični pomen te interakcije še nista razjasnjena.

Ko so med zdravljenjem z linezolidom v stanju dinamičnega ravnovesja dodali varfarin, je pri sočasni uporabi prišlo do 10-odstotnega zmanjšanja povprečne vrednosti največjega internacionalno normaliziranega razmerja (INR) in 5-odstotnega zmanjšanja vrednosti AUC INR. Za bolnike, ki so sočasno dobivali varfarin in linezolid, ni zadostnih podatkov, da bi lahko ovrednotili morebitni klinični pomen teh ugotovitev.

4.6 Nosečnost in dojenje

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

Linezolida se ne sme uporabljati v obdobju nosečnosti, razen če je to nujno potrebno, t.j. samo, če pričakovana korist zdravljenja presega predvideno tveganje.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

V spodnji razpredelnici so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili pri $\geq 0,1$ % bolnikov v kliničnih študijah, v katerih je sodelovalo več kot 2000 odraslih bolnikov, ki so do 28 dni dobivali priporočene odmerke linezolida.

Neželene učinke je občutilo približno 22 % bolnikov. Najpogostejši so bili glavobol (2,1 %), driska (4,2 %), navzeja (3,3 %) in kandidoza (še posebej ustna (0,8 %) in nožnična (1,1 %); glejte spodnjo razpredelnico).

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

V razpredelnici so vključene dodatne neželene reakcije, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila. Uvrščene so v kategorijo »neznana pogostost«, ker iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti njihove dejanske pogostosti.

Neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili s pogostostjo $> 0,1$ %		
infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	kandidoza (še posebej v ustih in nožnici) ali glivične okužbe
	občasni	vaginitis
	neznana pogostost	kolitis, povezan z antibiotiki*, psevdomembranski kolitis
bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija, levkopenija*, nevtropenija, trombocitopenija*
	neznana pogostost	mielosupresija*, pancitopenija*, anemija* [†]
bolezni imunskega sistema	neznana pogostost	anafilaksija
presnovne in prehranske motnje	neznana pogostost	laktacidoza*
psihiatrične motnje	občasni	nespečnost
bolezni živčevja	pogosti	glavobol, spremembe okusa (kovinski okus)
	občasni	omotica, hipestezija, parestezija
	neznana pogostost	serotoninski sindrom**, konvulzije*, periferna nevropatija*
očesne	občasni	zamegljen vid

<i>bolezni</i>	neznana pogostost	optična nevropatija*
<i>ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	občasni	tinitus
<i>žilne bolezni</i>	občasni	hipertenzija, flebitis/tromboflebitis
<i>bolezni prebavil</i>	pogosti	driska, navzea, bruhanje
	občasni	lokalizirana ali razširjena bolečina v trebuhu, zaprtje, suha usta, dispepsija, gastritis, glositis, mehko blato, pankreatitis, stomatitis, spremenjena barva ali motnje jezika
	neznana pogostost	površinska obarvanost zob
<i>bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	pogosti	nenormalne vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav
<i>bolezni kože in podkožja</i>	občasni	dermatitis, diaforeza, pruritus, izpuščaj, urtikarija
	neznana pogostost	bulozne bolezni, kot je Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, alopecija
<i>bolezni sečil</i>	občasni	poliurija
<i>motnje reprodukcije in dojk</i>	občasni	vulvovaginalne motnje
<i>splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	občasni	mrzlica, utrujenost, povišana telesna temperatura, večja žeja, lokalizirana bolečina
<i>preiskave</i>		
biokemične preiskave	pogosti	zvišane vrednosti AST, ALT, LDH, alkalne fosfataze, sečninskega dušika v krvi, kreatin-kinaze, lipaze, amilaze ali glukoze v neteščem stanju znižane vrednosti skupnih proteinov, albumina, natrija ali kalcija; zvišane ali znižane vrednosti kalija ali hidrogenkarbonata
	občasni	znižane vrednosti skupnega bilirubina, kreatinina, natrija ali kalcija znižana vrednost glukoze v neteščem stanju zvišana ali znižana vrednost klorida
hematološke preiskave	pogosti	povečano število nevtrofilcev ali eozinofilcev znižana vrednost hemoglobina, hematokrita ali zmanjšano število eritrocitov povečano ali zmanjšano število trombocitov ali levkocitov
	občasni	povečano število retikulocitov zmanjšano število nevtrofilcev
pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$		
občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$		

* Glejte poglavje 4.4.

** Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

† Glejte spodaj.

Naslednje neželene reakcije na linezolid so v posameznih primerih ocenili kot resne: lokalizirana bolečina v trebuhu, prehodni ishemični napadi, hipertenzija, pankreatitis in odpoved ledvic.

Med kliničnimi preskušanjem so poročali o enem primeru aritmije (tahikardija), povezanem z jemanjem zdravila.

† V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je zdravljenje z linezolidom trajalo do 28 dni, so o anemiji poročali pri manj kot 0,1 % 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 jemanju linezolida do 28 dni, 2,5 % (33/1326), pri tistih, ki so jemali 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.

Varnostni podatki 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot ni znan.

Poročil o primerih prevelikega odmerjanja ni, vendar pa bodo morda koristne naslednje informacije: priporoča se uvedba podporne nege in vzdrževanje glomerulne filtracije. S 3-urno hemodializo se iz telesa izloči približno 30 % odmerka linezolida, podatki o odstranjevanju linezolida s peritonealno dializo ali hemoperfuzijo pa niso na voljo. Tudi oba glavna presnovka linezolida se do neke mere izločita s hemodializo.

Znaka toksičnosti zdravila pri podganah, ki so dobivale odmerke 3000 mg/kg/dan, sta bila zmanjšana aktivnost in ataksija, pri psih, ki so dobivali 2000 mg/kg/dan, pa so opazili bruhanje in tremor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge protimikrobne učinkovine.

Oznaka ATC: J01X X08.

Splošne lastnosti

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

In vitro je postantibiotični učinek (PAE – *post-antibiotic effect*) linezolida na *Staphylococcus aureus* trajal približno 2 uri. Pri meritvah na živalih je bil *in vivo* PAE 3,6 ure za *Staphylococcus aureus* in 3,9 ure 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

Mejni vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), ki ju je za stafilokoke in enterokoke postavil EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), sta ≤ 4 mg/l za občutljive in > 4 mg/l za odporne organizme. Za streptokoke (vključno s *S. pneumoniae*) sta mejni

vrednosti ≤ 2 mg/l za občutljive in > 4 mg/l za odporne organizme.

Mejni vrednosti MIK, ki nista vezani na vrsto, sta ≤ 2 mg/l za občutljive in > 4 mg/l za odporne organizme. 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 preskušanje občutljivosti ni priporočljivo.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je potrebno, poiščite nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je koristnost zdravlila vprašljiva vsaj pri nekaterih vrstah okužb.

kategorija		
<u>občutljivi mikroorganizmi</u>	<u>grampozitivni aerobi:</u>	<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
	<u>grampozitivni anaerobi:</u>	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>odporni mikroorganizmi</u>		<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> sp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> sp.

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

Čeprav *in vitro* linezolid kaže nekaj učinkovitosti proti bakterijam *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* in *Mycoplasma pneumoniae*, pa 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. Kakor je dokumentirano za druge antibiotike, ki so jih uporabljali pri bolnikih z okužbami, težavnimi za zdravljenje, in/ali v daljših obdobjih, so tudi pri linezolidu opažali zmanjševanje občutljivosti. Odpornost na linezolid so opisali pri enterokokih, *Staphylococcus aureus* in stafilokokih, negativnih na koagulazo. To je bilo večinoma povezano z dolgotrajnim zdravljenjem in prisotnostjo protetičnih materialov ali nedreniranih abscesov. Če se v bolnišnici pojavijo na antibiotike odporni mikroorganizmi, je pomembno poudariti ukrepe za nadzor nad okužbami.

Informacije iz kliničnih preskušanjŠtudije 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 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 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

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

Absorpcija

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

Ugotovljeni plazemski koncentraciji $C_{\max}$ in $C_{\min}$ linezolida (povprečje in [standardna deviacija]) v stanju dinamičnega ravnovesja po dvakrat dnevnem intravenskem odmerku po 600 mg sta bili 15,1 [2,5] mg/l in 3,68 [2,68] mg/l.

V drugi študiji sta bili ugotovljeni koncentraciji $C_{\max}$ in $C_{\min}$ po dvakrat dnevnem peroralnem odmerku po 600 mg 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 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 določali v študijah na omejenem številu prostovoljcev 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 bilo to razmerje 0,55:1,0. Razmerji za epitelijsko tekočino in alveolarne celice pljuč 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.

Presnova

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

Izločanje

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago do zmerno ledvično insuficienco se linezolid v stanju dinamičnega ravnovesja izloča s sečem predvsem v obliki presnovka PNU-142586 (40 %),

osnovne učinkovine (30 %) in PNU-142300 (10 %). V blatu praktično ni osnovne učinkovine, 6 % posameznega odmerka se izloči v obliki PNU-142586, 3 % pa v obliki PNU-142300. Razpolovni doba čas linezolida je povprečno 5–7 ur.

Neledvični očistek linezolida je približno 65 % celotnega očistka linezolida. Pri povečevanju odmerka linezolida je vidna manjša nelinearnost očistka, kar bi utegnila biti posledica manjšega ledvičnega in neledvičnega očistka pri večjih koncentracijah linezolida. Ta razlika med očitki je majhna in ne vpliva na navidezno razpolovni čas izločanja zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično insuficienco

V plazmi bolnikov s hudo ledvično insuficienco (t.j. očistek kreatinina < 30 ml/min) so po enkratnem odmerku 600 mg linezolida ugotovili 7- do 8-kratno povečano izpostavljenost obema glavnima presnovkoma linezolida, vendar pa ni bilo povečanja vrednosti AUC osnovne učinkovine. 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 najvišje plazemske koncentracije dveh glavnih presnovkov po več dneh jemanja linezolida približno 10-krat večje od koncentracij pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Hemodializa ni vplivala na najvišje plazemske koncentracije linezolida.

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

Bolniki z jetrno insuficienco

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 raziskali. Ker se linezolid presnavlja neencimsko, ni pričakovati, da bi motnja delovanja jeter bistveno vplivala na njegovo presnovo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Podatkov o varnosti in učinkovitosti linezolida pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni dovolj, zato uporabe linezolida pri tej starostni skupini ne priporočamo (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, vendar je z naraščanjem starosti upadal.

Po dajanju 10 mg/kg linezolida vsakih 8 ur otrokom, starim od 1 tedna do 12 let, je bila stopnja izpostavljenosti linezolidu približno enaka tisti pri odraslih, ki so dobivali odmerke 600 mg dvakrat dnevno.

Pri novorojenčkih, starih do enega 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 tisti 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 telesne mase vsakih 12 ur ali 8 ur, so po posamičnem oz. večkratnem odmerjanju opazili variabilno

koncentracijo linezolida v cerebrospinalnem likvorju. Terapevtske koncentracije v cerebrospinalnem likvorju niso bile niti dosledno dosežene niti ohranjene. Zato uporabe linezolida za izkustveno zdravljenje pediatričnih bolnikov z okužbami osrednjega živčevja ne priporočamo.

Starejši bolniki

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

Ženske

Pri ženskah je volumen porazdelitve linezolida nekoliko manjši kot pri moških, povprečni očistek linezolida pa je zmanjšan 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 povprečni razpolovni čas linezolida pri ženskah ne razlikuje bistveno od tiste 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linezolid je pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila približno enaka pričakovani 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.

Raziskave reprodukcijske toksičnosti pri miših in podganah niso pokazale znakov teratogenega delovanja linezolida pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja ali enaka pričakovani stopnji izpostavljenosti pri ljudeh. Enake koncentracije linezolida pa so povzročile toksične učinke pri mišjih samicah in so bile povezane s povečano smrtnostjo 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 pričakovane klinične izpostavljenosti. Opažali so blago toksičnost za plod, ki se je kazala v obliki zmanjšane telesne mase ploda, zmanjšane osifikacije sternuma, zmanjšane stopnje preživetja mladičev in blage zakasnitve v dozorevanju.

Pri teh mladičih so po parjenju opažali znake reverzibilnega in od odmerka odvisnega povečanja predimplantacijskih izgub z ustreznim upadom plodnosti. Pri kuncih se je manjša telesna masa ploda pojavila samo v primeru toksičnih učinkov za 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 vrednosti AUC. Znano je, da je ta živalska vrsta občutljiva za učinke antibiotikov.

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

Pri podganah in psih je linezolid povzročil reverzibilno mielosupresijo.

Pri podganah, ki so linezolid dobivale peroralno 6 mesecev, so ob odmerku 80 mg/kg/dan opazili minimalno do blago degeneracijo aksonov ishiadičnih živcev; minimalno degeneracijo ishiadičnega živca so ob tem odmerku opazili tudi pri 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 samcih, vendar je neposredna povezanost z zdravilom vprašljiva zaradi akutne narave spremembe in njene asimetrične porazdelitve. Ugotovljena degeneracija vidnega živca je bila mikroskopsko primerljiva s spontano enostransko degeneracijo vidnega živca, opisano pri starajočih se podganah; lahko bi šlo samo za 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 v običajnih študijah niso opazili genotoksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
laktoza monohidrat, sušena s pršenjem
koruzni škrob
krospovidon
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza 2910 5cP (E464)
makrogol 400
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PVdC in aluminija.
Pretisni omoti iz OPA/aluminija/PVC in aluminija.
Velikosti pakiranj: 1, 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2235/10

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

3.11.2010

10. DATUM (DELNE) REVIZIJE NAVODILA

12.9.2010