

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

• **ZENIX**

INN: linezolid

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 600 mg линезолид.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (долгнавеста, биконвексна филм-обложена таблета со светло-црвенкаста боја).

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Zenix филм-обложените таблети се индицирани за третман на следните инфекции предизвикани од осетливи Грам-позитивни бактерии:

- Нозокомијална пневмонија
- Вонболничка пневмонија
- Компликувани инфекции на кожата и меките ткива. Линезолид се применува само тогаш кога е докажано или е суспектно дека предизвикувачите на инфекцијата се Грам-позитивни бактерии. Кај пациенти со мешани инфекции со Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии линезолид може да се примени само тогаш кога не се расположиви други терписки методи и исклучиво во комбинација со лекови кои дејствуваат на Грам-негативни бактерии (види дел 4.4).

Пред започнување на терапијата со препаратот Zenix неопходно е да се има податоци за резистенцијата на Грам-позитивните бактерии на антибактериските лекови или да се направи антибиограм (види дел 5.1). Линезолид не дејствува на Грам-негативните бактерии. Во колку е докажано или е суспектно дека предизвикувачи на инфекцијата покрај Грам-позитивните бактерии се и Грам-негативни бактерии, потребно е комбинирано лекување со антибиотици кои дејствуваат на Грам-негативни бактерии.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Zenix филм-обложените таблети се применуваат перорално и можат да се користат во иницијална терапија.



Пациентите кај кои лекувањето е започнато со парентералната форма на лекот може да се префрлат на пероралната форма на Zenix кога е тоа клинички индицирано. Во тој случај не е потребно прилагодување на дозата, бидејќи биорасположивоста на пероралната форма на линезолид е околу 100%. Присуството на храна не влијае на ресорпцијата на линезолид.

Дозирање кај возрасни

Времетраењето на терапијата зависи од врстата на предизвикувачот, локализацијата, тежината на инфекцијата и клиничкиот одговор на пациентот на терапијата. Максималното времетраење на лекувањето изнесува 28 дена. Безбедноста и ефикасноста на линезолид применет подолго од 28 дена не е утврдена (види дел 4.4). Кај инфекции пратени со бактериемија не е потребно зголемување на дозата или продолжување на терапијата со линезолид. Препорачаните дози и времетраењето на на терапијата со препаратот Zenix филм-обложени таблети се прикажани во Табела 1.

Табела 1. Дозирање и времетраење на терапијата со препаратот Zenix филм-обложени таблети

Инфекција	Доза	Времетраење на терапијата
Нозокомијална пневмонија	600 mg, 2 пати на ден	10-14 дена
Вонболничка пневмонија	600 mg, 2 пати на ден	10-14 дена
Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	600 mg, 2 пати на ден	10-14 дена

Примена кај деца и адолесценти на возраст до 18 години

Не постојат доволен број на расположиви податоци за безбедноста и ефикасноста на линезолид кај деца и адолесценти (види дел 5.2). Не се препорачува примена на линезолид кај деца и адолесценти на возраст до 18 години.

Дозирање кај постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозата на линезолид кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (види дел 4.4 и дел 5.2)

Пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин ≤ 30 ml/min):

Не е потребно прилагодување на дозата на линезолид кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција. Кај пациенти со тешки оштетувања на функцијата на бубрезите концентрацијите на примарните метаболити на линезолид се за околу 10 пати поголеми отколку кај лицата со нормална бубрена функција. Имајќи во предвид дека не е познато клиничкото значење на поголема експозиција на метаболитите на линезолид, препорачливо е линезолид со посебна претпазливост да се применува кај овие пациенти и само во случаите каде што очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик за пациентот.



Имајќи во предвид дека со хемодијализа во времетраење од 3 часа може да се отстрани околу 30% од применетата доза на линезолид, препорачливо е кај пациентите кои се на хемодијализа линезолид да се применува после дијализната процедура. Одредената количина на примарните метаболити на линезолид исто така се отстранува со хемодијализата, но нивната концентрација е и понатаму значајно поголема по дијализата во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција или балга до умерена бубрежна инсуфициенција. Поради тоа, линезолид треба да се применува со посебна претпазливост кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција кои се на дијализа и само во ситуации кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Не постои доволно искуство од примената на линезолид кај пациенти на континуирана амбулантна перитонеална дијализа (CAPD) и кај пациенти кај кои се користени други методи за лекување на бубрежна инсуфициенција.

Дозирање кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата на линезолид кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб. Постојат ограничен број на податоци за примена на линезолид кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб, поради што неговата примена се препорачува само тогаш кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик (види дел 4.4 и дел 5.2).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на линезолид или било која друга составна компонента на препаратот (види дел 6.1).
- Линезолид е контраиндициран кај пациенти кои се на терапија или во последните 2 недели примале препарати од групата на инхибитори на моноаминооксидаза А или Б (пр. фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид).
- Во колку не постојат услови за континуиран медицински мониторинг и следење на артерискиот крвен притисок, линезолид е контраиндициран кај:
 - Пациенти со неконтролирана хипертензија, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполарна депресија, шизоафективни пореметувања или акутна конфузна состојба;
 - Пациенти кои се на терапија со лекови како што се: инхибитори на превземање на серотонин, трициклични антидепресиви, агонисти на серотонинските 5-HT₁ рецептори (триптани), директни и индиректни симпатикомиметици (вклучувајќи адренергични бронходилататори, псеудоефедрин и фенилпропаноламин), вазоконстриктори (пр. адреналин, норадреналин), допаминергици (пр. допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Имајќи во предвид дека анималните студии покажале дека линезолид се излучува во мајчиното млеко, доењето треба да се прекине пред почетокот на лекувањето со линезолид и да не се започнува се додека трае терапијата со линезолид (види дел 4.6).



4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Линезолид е реверзибилен, неселктивен инхибитор на моноаминооксидаза (MAO), меѓутоа, дозите кои се користат за антибактериска терапија не предизвикуваат антидепресивен ефект. Постојат ограничен број на податоци за безбедната примена на линезолид кај пациенти со одредени заболувања (пр. Хипертензија, феохромоцитом, карциноид и др.) и негови интеракции кај пациенти на терапија со лекови како што се инхибитори на превземање на серотонин, трициклични антидепресиви, агонисти на серотонинските 5-HT₁ рецептори и др. (види дел 4.3 и дел 4.5). Поради тоа, примената на линезолид не се препорачува во овие случаи во колку не постојат услови за континуиран медицински мониторинг и следење на здравствената состојба на пациентот.

Пациентите треба да се предупредат да не консумираат големи количини на прехранбени производи со висока содржина на тирамин (види дел 4.5).

Пријавени се случаи на миелосупресија (вклучувајќи анемија, леукопенија, панцитопенија и тромбоцитопенија) кај пациенти на терапија со линезолид. После прекинувањето на примената на линезолид променетите хематолошки параметри се враќаат на нивото пред третманот. Се смета дека ризикот од миелосупресија се зголемува со должината на лекувањето со линезолид. Тромбоцитопенија често се јавува кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција без оглед на тоа дали се на дијализа. Се препорачува редовно следење на крвната слика кај пациентите кои претходно имале анемија, гранулоцитопенија или тромбоцитопенија; кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција и кај оние кои примаат линезолид подолго од 10-14 дена. Кај овие пациенти линезолид треба да се применува само во колку постојат услови за редовна контрола на комплетната крвна слика. Во колку во текот на терапијата со линезолид дојде до појава на значајна миелосупресија терапијата треба да се прекине, освен во ситуациите кога ќе се процени дека терапијата со линезолид е неопходна но со редовно следење на комплетната крвна слика и примена на адекватна терапија. Препорачливо е комплетната крвна слика (вредности на хемоглобин, тромбоцити и диференцијална леукоцитарна формула) да се контролира еднаш неделно кај пациентите на терапија со линезолид без оглед на почетните хематолошки параметри.

Регистрирана е појава на лактатна ацидоза во текот на примената на линезолид. Во колку во текот на терапијата со линезолид се појават било какви знаци и симптоми на метаболна ацидоза (рекурентна наузеа, повраќање, болка во стомакот, ниско ниво на бикарбонати и хипервентилација) неопходна е постојана контрола на здравствената состојба на пациентот.

Отворената студија во која биле вклучени пациенти со сериозни инфекции поради пласиран интраваскуларен катетер покажала поголем морталитет во групата пациенти кои примале линезолид отколку во групата која примала терапија ванкомицин/диксоксацилин/оксацилин [78/363 (21.5%) vs 58/363 (16.0%)]. Морталитетот бил сличен кај пациентите кои биле инфицирани исклучиво со Грам-негативни бактерии, но бил статистички



сигнификантно повисок ($p=0.0162$) кај пациентите кои примале линезолид и кои имале мешовита инфекција со Грам-позитивни и други бактерии, вклучувајќи и Грам-негативни. Поголемиот број од пациентите од групата на линезолид имала мешовита бактериска инфекција, што било причина и за повисокиот морталитет. Имајќи ги во предвид овие податоци, примената на линезолид во лекувањето на комплицирани инфекции на кожата и меките ткива предизвикани од докажана или суспектна мешана бактериска инфекција е оправдана само тогаш кога нема на располагање други тераписки методи и исклучиво во комбинација со лекови кои дејствуваат на грам негативни бактерии (види дел 4.1).

Во контролираните клинички студии не биле вклучени пациенти со дијабетично стапало, декубитуси и исхемични лезии, поради што искуството на примена на линезолид кај овие пациенти е ограничено.

Посебна претпазливост е потребна при примена на линезолид кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција. Примената на линезолид кај овие пациенти е оправдана само во случаите кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик (види дел 4.2 и дел 5.2).

Препорачливо е линезолид да се применува кај пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб само во ситуациите кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик (види дел 4.2 и 5.2).

Како последица на примена на сите антибиотици, па и на линезолид, може да дојде до појава на псевдомембранозен колитис. Оваа можност мора да се разгледа кај сите пациенти со дијареа која се јавила по започнувањето на примената на линезолид. Во колку е дијагностициран или е суспектен псевдомембранозен колитис, терапијата со линезолид мора да се прекине.

Примената на антибиотикот може понекогаш да предизвика прекумерен раст на неосетливи микроорганизми. Во клиничките испитувања кандидијазата била присутна кај околу 3% од пациентите кои ја примале препорачаната доза на линезолид. Во колку дојде до појава на суперинфекција во текот на лекувањето со линезолид, потребно е да се применат соодветни тераписки мерки.

Безбедноста и ефикасноста на линезолид во период подолг од 28 дена не е потврдена.

Кај некои пациенти на терапија со линезолид е регистрирана појава на периферна неуропатија и неуропатија на оптичкиот нерв, која во некои случаи прогредирала до губиток на видот. Главно овие пациенти биле лекувани со линезолид подолго од 28 дена. Пациентите треба да се предупредат да пријават било каков симптом на пореметување на видот како што се: пореметена острина на видот, промена на колорниот вид, замаглен вид или испади од видното поле. Во колку дојде до пореметување на видот, потребна е итна процена на здравствената состојба на пациентот со консултација со офталмолог, доколку е неопходно. Кај пациентите кои примаат линезолид подолго од 28 дена треба редовно да се следи функцијата на видот. Во колку дојде до периферна или оптичка неуропатија, треба да се процени потребата за продолжување на терапијата во однос на



потенцијалните ризици.

Регистрирана е појава на конвулзии кај пациенти на терапија со линезолид. Во поголем број случаи во прашање биле пациенти кои порано имале напади или кои имаат ризик фактори за нивна појава. Потребно е да се земе детална анамнеза за претходна појава на конвулзии.

Кај возрасни машки стоаорци, линезолид во концентрации слични на оние кои се очекуваат кај луѓе, предизвикал реверзибилно намалување на фертилитетот и појава на абнормална морфологија на сперматозоидите. Не е познато дали линезолид влијае на репродуктивниот систем кај луѓе (види дел 5.3).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Линезолид е реверзибилен, неселктивен инхибитор на моноаминооксидазата (MAO), меѓутоа, дозите кои се користат за антибактериска терапија не предизвикуваат антидепресивен ефект. Постојат ограничен број на податоци во однос на безбедната примена на линезолид кај пациенти со одредени болести (пр. хипертензија, феохромоцитом, карциноид и др.) и негови интеракции кај пациенти на терапија со лекови како што се инхибитори на превземањето на серотонин, трициклични антидепресиви, агонисти на серотонинските 5-HT₁ рецептори и др. Поради тоа, примената на линезолид не се препорачува во овие случаи, воколку не постојат услови за континуиран медицински мониторинг и следење на здравствената состојба на пациентите (види дел 4.3).

Кај нормотензивни здрави доброволци линезолид предизвикал поголем пораст на крвниот притисок по примена на псеудоефедрин и фенилпропаноламин хидрохлорид. Истовремената примена на линезолид со овие лекови предизвикала поголемо зголемување систолниот крвен притисок (за 30-40 mmHg) во споредба со порастот на систолниот крвен притисок по поединечна примена на линезолид (за 11-15 mmHg), псеудоефедрин или фенилпропаноламин (за 14-18 mmHg) и плацебо (за 8-11 mmHg). Слични студии не се спроведени на хипертензивни пациенти. Се препорачува внимателно титрирање на дозата на лековите со вазоконстрикторно дејство, вклучувајќи и допаминергични елкови во колку се применуваат истовремено со линезолид.

Испитувана е потенцијалната интеракција со декстрометорфан кај здрави доброволци. Испитаниците примале декстрометорфан (две дози од 20 mg во интервал 4 часа) со и без примена на линезолид. Не е регистрирана појава на серотонински синдром (конфузија, делириум, немир, тремор, налети на црвенило, дијафореза, хиперпирексија) кај испитаниците кои истовремено примале декстрометорфан и линезолид. Регистриран е еден случај на појава на симптоми слични на серотонинска реакција кај пациент кој примал линезолид и декстрометорфан. Симптомите исчезнале по прекинувањето на примената на двата лека. Во текот на клиничката примена на линезолид со инхибитори на превземање на серотонин, многу ретко се јавува серотонински синдром (види дел 4.3 и дел 4.8).



Не е регистрирана значајна промена на крвниот притисок кај пациентите кои истовремено примале линезолид и помалку од 100 mg тирамин. Препорачливо е да се избегнува внес на големи количини на прехранбени продукти со висока содржина на тирамин (пр. сирење, екстракт од квасец, недестилирани алкохолни пијалоци и ферментирани производи од соино зрно, како што е соја сос).

Линезолид не се метаболизира преку ензимскиот систем цитохром P450 (CYP) и не инхибира ниту една клинички значајна CYP изоформа кај луѓе (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Исто така, линезолид не ги индузира P450 изоензимите кај стаорци. Врз основа на тоа, не се очекува појава на интеракции поврзани со CYP450 во текот на примената на линезолид.

Во колку кај пациент кој е на терапија со линезолид (по постигнување на состојба на динамичка рамнотежа) се воведат варфарин, доаѓа до намалување на просечниот максимален INR за 10% и намалување на AUC INR за 5%. Не постојат доволен број на податоци за истовремена примена на варфарин и линезолид, како би можело да се процени клиничкото значење на овие наоди.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДООЕЊЕ

Не постојат доволен број на податоци за примена на линезолид кај бремени жени. Студиите спроведени кај животни покажале репродуктивна токсичност на линезолид (види дел 5.3). Имајќи во предвид дека постои потенцијален ризик за трудниците, линезолид не треба да се применува во текот на бременоста, освен во случаите кога неговата примена е неопходна, односно кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Податоците од студиите спроведени кај животни покажуваат дека линезолид и неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Доењето треба да се прекине пред почетокот на лекувањето со линезолид и да не се започнува се додека трае терапијата со линезолид.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Во текот на примената на линезолид може да дојде до појава на вртоглавица. Во колку се јави вртоглавица, не се препорачува управување на моторно возило или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства на линезолид се класифицирани према органски системи и фреквенцијата на јавување на следниот начин:

Често $\geq 1/100$ и $< 1/10$
Повремено $\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Ретко $\geq 1/10000$ и $1/1000$
Многу ретко $< 1/10000$



Инфекции и инфестации

Често: кандидијаза (главно орална и вагинална) и гљивични инфекции

Повремено: вагинитис

Пореметувања во крвниот и лимфниот систем

Често: неутрофилија, еозинофилија, намалена концентрација на хемоглобин, хематокрит или број на еритроцити. Зголемување или намалување на бројот на тромбоцити или белите крвни клетки.

Повремено: ретикулоцитоза, неутропенија.

Ретко: анемија

Пријавени се случаи на појава на панцитопенија и миелосупресија. Кај повеќето пациенти со анемија кои се на терапија со линезолид подолго од 28 дена, потребна е трансфузија на крв (види дел 4.4).

Пореметувања во имунолошкиот систем

Пријавени се случаи на појава на анафилакса.

Пореметувања во метаболизмот и исхраната

Пријавени се случаи на лактатна ацидоза (види дел 4.4).

Пореметувања во крвниот и лимфатичниот систем

Многу ретко: тромбоцитопенија

Психијатриски пореметувања

Повремено: инсомнија

Пореметувања во нервниот систем

Често: главоболка, пореметен вкус (метален вкус)

Повремено: вртоглавица, хипоестезија, парестезии

Пријавени се случаи на појава на периферна невропатија, конвулзии и серотонински синдром. Периферната невропатија главно се јавувала кај пациенти кои биле лекувани линезолид подолго од 28 дена (види дел 4.4). Повеќето од пациентите кај кои дошло до појава на конвулзии имале позитивни анамнестички податоци за претходни конвулзии или фактори на ризик за нивна појава (види дел 4.4).

Пореметувања на функциите на окото

Повремено: замаглен вид.

Пријавена е појава на оптичка невропатија, која во некои случаи прогредирала до губиток на видот. Оптичката невропатија се јавува главно кај пациенти кои примале линезолид подолго од 28 дена (види дел 4.4).

Пореметувања на увото и центарот за рамнотежа

Повремено: тинитус

Васкуларни пореметувања

Повремено: хипертензија

Во изолирани случаи може да дојде до појава на транзиторни исхемични напади.



Кардијални пореметувања

Во изолирани случаи може да дојде до појава на аритмија (тахикардија) и хипертензија.

Гастроинтестинални пореметувања

Често: дијареа, наузеа, повраќање

Повремено: локализирана или генерализирана болка во абдоменот, опстипација, сува уста, диспепсија, гастритис, глоситис, течна столица, панкреатитис, стоматитис, дисклорација на јазикот.

Хепатобилијарни пореметувања

Често: дијареа, наузеа, повраќање

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво

Повремено: дерматитис, дијафореза, пруритус, раш, уртикарија.

Пријавени се случаи на ангиоедем и булозни промени на кожата, како што се Stevens-Johnson-ов синдром.

Уринарни и бубрежни пореметувања пореметувања

Повремено: полиурија

Во изолирани случаи може да дојде до појава на бубрежна инсуфициенција

Пореметувања во репродуктивниот систем и дојка

Повремено: вулвовагинални пореметувања

Општи пореметувања и промени на местот на апликација

Повремено: треска, грозница, малаксаност, жед

Испитувања

Често: зголемување на нивоата на AST, ALT, LDH, алкална фосфатаза, уреа во крвта, креатинин киназа, липаза, амилаза и гликемија. Намалување на вкупните протеини, албумини, натриум или калциум. Зголемување или намалување на калиум или бикарбонати.

Повремено: зголемување на вкупниот билирубин, креатинин, натриум или калциум. Намалување на гликемија. Зголемување или намалување на хлориди.

4 9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не е познат специфичен антидот за лекување на предозирање со линезолид.

До сега не се пријавени случаи на предозирање со линезолид. Меѓутоа, во колку дојде до предозирање, се препорачува примена на супортивни мерки и одржување на гломеруларната филтрација. Околу 305 од дозата се отстранува од циркулацијата во текот на хемодијализата во траење од 3 часа, но не постојат податоци за отстранување на линезолид од циркулацијата преку перитонеална дијализа или хемоперфузија. Одредена количина на примарните метаболити на линезолид исто така се отстранува од циркулацијата со хемодијализа.



Знаците за токсичност кај стоарци, по примена на доза од 3000 mg/kg/ден биле намалена активност и атаксија. Кај кучиња, по примена на доза од 2000 mg/kg дошло до појава на повраќање и тремор.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:
Останати антибактериски лекови
АТС Код: J01XX08

Линезолид е синтетски антибактериски лек кој припаѓа на новата група антибактериски лекови под називот оксазолидинони. Линезолид селективно ја инхибира синтезата на протеини во бактериските клетки со врзување за одредено место на бакетрискиот зид (23S, 50S субединици) и на тој начин го спречува стварањето на функционален 70S комплекс кој претставува клучна компонента за почетокот на транслацијата.

Линезолид делува бактериостатски на *enterococci* и *staphylococci*, а бактерицидно на повеќето соеви *streptococci*. Во *In vitro* услови линезолид е активен против Грам-позитивните и анаеробните бактерии. Постантибиотскиот ефект на линезолид (PAE) во *In vitro* услови за *Staphylococcus aureus* изнесува околу 2 h. Во *In vivo* услови PAE за *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* изнесува 3.6 h, односно 3.9 h.

Линезолид е активен *In vitro* и кај клиничките инфекции против повеќето соеви на *Enterococcus faecium* (потврдено само за ванкомицин резистентните соеви), *Staphylococcus aureus* (вклучувајќи метицилин резистентни соеви), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (потврдено само за соевите осетливи на пеницилин) и *Streptococcus pyogenes*.

Линезолид исто така покажал активност *in vitro* против *Enterococcus faecalis* (вклучувајќи резистентни соеви на ванкомицин), *Enterococcus faecium* (соеви осетливи на ванкомицин), *Staphylococcus epidermidis* (вклучувајќи и соеви резистентни на метицилин), стрептококи од групата вириданс и *Pasteurella multocida*. Меѓутоа, безбедноста и ефикасноста на линезолид во клиничките инфекции предизвикани од наведените бактерии до сега не е потврдена во адекватни контролирани клинички студии.

Линезолид е активен против следните Грам-позитивни анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobicus* и *Peptostreptococcus species*.

На линезолид се резистентни: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas species*.

Резистенција
Вкрстена резистенција.



Поради единствениот механизам на дејство на линезолид, вкрстената резистенција со антибиотици од другите групи е мошне ретка. *In vitro* студиите со клинички изолирани соеви (вклучувајќи метицилин-резистентни стафилококи, ванкомицин-резистентни ентерококи и пеницилин- и еритромицин-резистентни стрептококи) покажале дека линезолид е активен против бактериите кои се резистентни на една или повеќе група на антибиотици.

Честотата на појава на резистенција поради мутација

Резистенцијата на линезолид настанува споро, поради точкасти мутации на 23S rRNA и нејзината зачестеност изнесува 1×10^{-9} до 1×10^{-11} .

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

После перорална примена линезолид брзо и потполно се ресорбира. Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат за 2 часа. Апсолутната биорасположивост на линезолид по перорална и интравенска примена изнесува околу 100%.

Присуството на храна не влијае на ресорпцијата на линезолид.

После интравенска примена на линезолид во доза од 600 mg два пати дневно и постигнување на состојба на рамнотежа, C_{max} и C_{min} изнесуваат 5.1 ± 2.5 mg/l, односно 3.68 ± 2.68 mg/l.

Кај здрави доброволци, волуменот на дистрибуција во состојба на рамнотежа изнесува 40-50 l. Врзувањето за плазматските протеини е 31% и не е концентрациски зависно. После повеќекратно дозирање кај здрави доброволци, концентрации на линезолид се измерени во разни телесни течности. Односот на концентрациите на линезолид во плунката и потта наспроти концентрациите во плазмата изнесува 1.2:1.0, односно 0.55:1.0. Односот на концентрациите во епителната течност и алвеоларните клетки во белите дробови наспроти концентрациите во плазмата изнесува 4.5:1.0, односно 0.15:1.0. Кај лица со вентрикуларно-перитонеални шантови и неинфламрани менинги, односот на концентрацијата на линезолид (C_{max} , после повеќекратно дозирање) во цереброспиналната течност наспроти концентрациите во плазмата изнесува 0.7:1.0.

Линезолид примарно се метаболизира со оксидација на морфолинскиот прстен, после што се формираат два неактивни деривата на карбоксилна киселина: метаболит на аминокетоксиоцетна киселина (PNU-142586) и метаболит на хидроксиетилглицин (PNU-142586). Метаболитот хидроксиетилглицин (PNU-142586) е предоминантно хуман метаболит за кој се смета дека настанува по пат на неензимска реакција. Метаболитот аминокетоксиоцетна киселина (PNU-142300) е застапен во помала мера. Исто така, опишани се и други неактивни метаболити.

Кај пациенти со нормална бубрежна функција или со слабо до умерена бубрежна инсуфициенција, линезолид се излачува главно во урината како PNU-142586 (40%), матичен лек (30%) и PNU-142300 (10%).



Матичниот лек практично не се наоѓа во фецесот, за разлика од метаболитите PNU-142586 и PNU-142300 кои се наоѓаат во фецесот во 6% односно 3% од применетата доза. Полувремето на елиминација на линезолид просечно изнесува 5-7 часа.

На нереналниот клиренс отпаѓа околу 65% од вкупниот клиренс на линезолид. Регистриран е мал степен на нелинеарност во клиренсот по зголемување на дозата на линезолид. Се смета дека причина за тоа е намалениот ренален и неренален клиренс, до што доаѓа поради високите концентрации на линезолид. Меѓутоа, разликата во клиренсот е незначителна и не влијае на промената на полувремето на елиминација.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

По примена на една доза од 600 mg, концентрациите на двата примарни метаболити на линезолид во плазмата се 7-8 пати повисоки кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин <30 ml/min). Меѓутоа, не е регистрирано зголемување на концентрацијата на матичниот лек. Иако главните метаболити донекаде се елиминираат со хемодијализа, нивната концентрација во плазмата после дијализа е и понатаму значајно поголема во споредба со концентрациите кај пациенти со нормална функција на бубрезите или со слаба до умерена бубрежна инсуфициенција. Клиничкото значење на овие наоди за сега не е јасно поради ограничениот број на податоци за безбедната примена на линезолид кај овие пациенти (види дел 4.2 и дел 4.4).

Пациенти со инсуфициенција на црниот дроб

Врз основа на ограничените податоци може да се заклучи дека фармакокинетиката на линезолид и неговите метаболити PNU-142300 и PNU-142586 не е променета кај пациенти со слаба до умерена инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh klasa A или B). Фармакокинетиката на линезолид кај пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh klasa C) не е утврдена. Имајќи во предвид дека линезолид се метаболизира по неензимски пат, оштетувањата на функцијата на црниот дроб не би требало значајно да го пореметат неговиот метаболизам.

Деца и адолесценти на возраст до 18 години

Поради ограничениот број на податоци за ефикасноста и безбедноста на линезолид кај деца и адолесценти до 18 години, не се препорачува негова примена кај оваа старосна група (види дел 4.2). Потребни се додатни испитувања за да се потврди безбедноста и да се утврди ефикасниот режим на дозирање на линезолид.

Фармакокинетските студии покажале дека по еднократно или повеќекратно дозирање кај деца (од 1 недела до 12 година), клиренсот на линезолид (во однос на телесната маса) бил поголем отколку кај возрасните и се намалува со возраста. Кај деца на возраст од 1 недела до 12 години примената на линезолид во доза до 10 mg/kg на 8 часа, одговара на доза од 600 mg два пати на ден кај возрасни. Кај новороденчиња на возраст до 1 недела, системскиот клиренс на линезолид (во однос на телесната маса) брзо расте во првата недела од животот. Со самото тоа, во колку новороденчето прими 10 mg/kg на 8 часа на ден, концентрацијата на линезолид ќе биде најголема првиот ден по примената, но акумулација на



лекот во организмот не се очекува, бидејќи клиренсот на линезолид брзо се зголемува во првата недела од животот.

Кај адолесценти на возраст од 12 до 17 години, фармакокинетиката на линезолид во доза од 600 mg на 12 часа е слична како кај возрасните по примената на истата доза на лекот.

Повозрасни пациенти

Фармакокинетиката на линезолид не била значајно променета кај пациентите на возраст постари од 65 години.

Пациенти од женски пол

Кај жени волуменот на дистрибуција е нешто помал отколку кај мажите и просечниот клиренс е намален за околу 20% (по корекција према телесната маса). Концентрациите во плазмата се поголеми кај жените, што делумно може да биде предизвикано од разликите во телесната маса. Имајќи во предвид дека полувремето на елиминација на линезолид не се разликува значајно кај мажите и жените, не се очекува пораст на концентрациите во плазмата над границата на добра подносливост, поради што не е потребна корекција на дозата кај жените.

5.3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Кај возрасни стаорци од машки пол, линезолид во концентрации слични на оние кои с епостигнуваат кај луѓе, предизвикува намалување на фертилитетот и способноста за репродукција. Кај полово зрелите единки овие ефекти се реверзибилни. Меѓутоа, кај младите единки третирани со линезолид непосредно пред периодот на постигнување на полова зрелост, наведените ефекти се иреверзибилни. Регистрирана е појава на абнормална морфологија на сперматозоидите во тестисите кај возрасните стаорци од машки пол, како и хипертрофија и хиперплазија на клетките на епидидимисот. Се смета дека линезолид го ремети созревањето на сперматозоидите кај стаорците. Не е регистрирана појава на хипертрофија на епидидимисот кај кучињата третирани со линезолид во тек на 1 месец, но се приметени промени на простата, тестисите и епидидимисот.

Репродуктивните студии кај глувци и стаорци не покажале тератоген ефект на линезолид во концентрации 4 пати поголеми и еднакви на концентрациите кои се очекуваат кај луѓе. Истите концентрации на линезолид предизвикуваат мајчина токсичност кај глувци и се поврзани со зголемување на ембрионална смрт, смрт кај потомството, намалена родилна телесна маса и со егзацербација на нормална генетска предиспозиција према варијации на стернумот кај глувци. Кај стаорци е приметена незначителна мајчина токсичност во концентрации кои се помали од очекуваните кај луѓе. Регистрирана е незначителна фетална токсичност која се манифестира со намалување на телесната маса, пореметена осификација на еден дел од стернумот, намалено преживување на потомството и супорено созревање. После парење на истите потомци, регистриран е намален фертилитет. Студиите кај зајаци покажале дека намалена родилна телесна маса постои во колку постоела мајчина токсичност при мали



концентрации на линезолид (0.06 од оние кои се очекуваат кај луѓе).

Студиите кај женки стаорци во периодот на лактација покажале дека линезолид и неговите метаболити се елиминираат во млекото, каде што постигнуваат концентрации поголеми од плазматските концентрации кај мајката.

Кај стаорци и кучиња линезолид доведува до појава на реверзибилна миелосупресија.

Пероралната примена линезолид, во доза од 80 mg/kg/ден кај стаорци во тек на 6 месеци доведува до иреверзибилна минимална до аксонска дегенерација на n.ishiadicus. Регистрирана е минимална до умерена дегенерација на оптичкиот нерв кај 2 од вкупно 3 мажјака стаорци после примена на линезолид во тек на 6 месеци, но директна поврзаност со примената на лекот не е регистрирана.

Претклиничките податоци базирани на студиите на токсичност по повторувани дози, студиите по еднократно дозирање и студиите на генотоксичност не укажуваат на посебна опасност од примената на линезолид кај луѓе освен оние кои се веќе наведени во другите делови од "Збирниот извештај за особините на лекот".

Студиите на канцерогеност/онкогеност не се спроведени поради краткиот период на примена на линезолид кај луѓе и отсуството на генотоксичност во стандардните студии.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Јадро

- Целулоза, микрокристална;
- Натриум-скробгликолат (тип А);
- Микрокристална целулоза (Avicel PH 101);
- Повидон К 90;
- Магнезиум-стеарат.

Филм

- Хипромелоза 6 ср;
- Пропилен гликол;
- Талк;
- Cochenillrotalack E124 C.I. 16255:1(9%).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Нема податоци за инкомпатибилности.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

5 (пет) години од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.



6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

Еден блистер (PVC/PVdC/Al) со 10 филм-обложени таблети во картонска кутија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Неупотребениот лек се уништува према важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

HEMOFARM A.D, ул. Београдски пут 66, Вршац, Р. Србија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-5534/09 од 07.07.2010

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

07.07.2010

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

