

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

L MEX D 2mg/ml I.V. infüzyon için çözelti içeren flakon

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin maddeler:

Her 1 ml çözelti 2 mg linezolid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat	2,1 mg/ml
Sodyum klorür	9 mg/ml
Sodyum hidroksit	0,3 mg/ml
Glikoz monohidrat	50 mg/ml

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖT K FORM

nfüzyon çözeltisi

Açık sarı renkli, berrak, homojen çözelti.

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

L MEX D preparatları a a ıda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı su ları tarafından olu turulan a a ıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. L MEX D'in Gram negatif patojenlere kar ı klinik etkinli i yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike de ildir. E zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da üphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir.

- **Vankomisine-dirençli *Enterococcus faecium* enfeksiyonları:** Bakteriyeminin e lik etti i vakalar da dahil olmak üzere.
- **Nozokomiyal pnömoni:** *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli su lar) veya *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç dirençli su lar [MDRSP] dahil) tarafından olu turulan.
- **Deri ve deri yapılarına ait komplike enfeksiyonlar (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil, osteomyelitin e lik etmedi i):** *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli su lar), *Streptococcus pyogenes* veya *Streptococcus agalactiae* tarafından olu turulan. L MEX D komplike deri ve yumu ak doku enfeksiyonlarında **sadece**, mikrobiyolojik testler ile enfeksiyonun duyarlı Gram pozitif bakterilere ba lı oldu u kanıtlandı ı durumlarda endikedir. L MEX D Gram negatif patojenlere ba lı enfeksiyonlarda etkin de ildir. L MEX D, komplike deri ve yumu ak doku enfeksiyonlarında Gram negatif organizmalara ba lı enfeksiyonlar e lik etti i biliniyor veya üpheleniliyor ise sadece ba ka bir alternatif tedavi seçene inin olmadığı durumda kullanılmalıdır. Bu durumda, Gram negatif organizmalara kar ı tedavi e zamanlı olarak ba latılmalıdır. L MEX D dekübitus ülserli hastalarda çalı ılmamı tır.

- **Deri ve deri yapılarına ait komplike olmayan enfeksiyonlar:** *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı su lar) veya *Streptococcus pyogenes* tarafından olu turulan.
- **Toplumdan edinilmi pnömoni:** Bakteriyeminin e lik etti i vakalar da dahil olmak üzere *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç dirençli su lar [MDRSP] dahil) veya *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı su lar) tarafından olu turulan.

MDRSP a a ıda belirtilen antibiyotiklerin iki ya da daha fazlasına dirençli su ları belirtmektedir: penisilin, ikinci ku ak sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji / uygulama sıklı ı ve süresi:

Yeti kinler:

Enfeksiyonların tedavisi için, L MEX D²⁴ formülasyonlarının önerilen dozajları a a ıdaki tabloda verilmi tir. L MEX D dozları 12 saatte bir uygulanır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu olan eri kin hastalar 12 saatte bir L MEX D 600 mg ile tedavi edilmelidir.

L MEX D için dozaj eması			
Enfeksiyon*	Dozaj ve uygulama yolu		Önerilen tedavi süresi (ardık günler)
	Pediyatrik hastalar (0-11 ya)**	Yeti kinler ve Gençler(12 ya ve üzeri)	
Nozokomial pnömoni			
Deri ve deri yapılarına ait komplike enfeksiyonlar	8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral [†]	12 saatte bir 600 mg IV veya oral [†]	10-14 gün
Bakteriyeminin e lik etti i vakalar da dahil olmak üzere toplumdan edinilmi pnömoni			
Bakteriyeminin e lik etti i vakalar da dahil olmak üzere vankomisine dirençli <i>Enterococcus faecium</i> enfeksiyonları	8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral [†]	12 saatte bir 600 mg IV veya oral [†]	14-28 gün
Deri ve deri yapılarına ait komplike olmayan enfeksiyonlar	< 5 ya : 8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral [†] 5-11 ya : 12 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral [†]	Yeti kinlerde: 12 saatte bir 400 mg oral [†] Gençlerde: 12 saatte bir 600 mg oral [†]	10-14 gün
* Belirtilen patojenler sonucu olu an (bkz. Bölüm 4.1.)			
[†] Linezolid film kaplı tablet			
** 7 günden küçük prematüre (gebelik süresi < 34 hafta) yeni do anlarda tedaviye 12 saatte bir 10 mg/kg ile ba lanmalıdır. Klinik cevap yetersizli inde 8			

saatte bir 10 mg/kg dozuna çıkılması de erlendirilmelidir. Tüm yeni do anlarda, do umun 7. gününden itibaren doz 8 saatte bir 10 mg/kg olmalıdır.

Kontrollü klinik çalı malarda, tüm enfeksiyonlar için tedavi protokolünde tanımlanan süre 7 - 28 gündür. Toplam tedavi süresi, tedavi eden klinisyen tarafından enfeksiyonun yerine, iddetine ve hastanın klinik cevabına göre belirlenmi tir.

ntravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçildi inde doz ayarlaması gerekli de ildir. L MEX D IV enfüzyon solüsyonu ile tedaviye ba lanan hastalar, klinik olarak gerekli oldu u zaman, klinisyenin takdirine ba lı olarak film kaplı tablete geçebilirler.

Uygulama ekli:

ntravenöz kullanım içindir.

L MEX D IV enfüzyon solüsyonu 30-120 dakika içinde intravenöz enfüzyon ekinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Böbrek yetmezli i:

Doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

İleri derecede böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi < 30 ml/dk):

Doz ayarlamasına gerek yoktur. İleri derecede böbrek yetmezli i olan hastalarda, klinik önemi bilinmemekle beraber, L MEX D'in iki ba lıca metabolitine maruz kalma miktarının (10 katına kadar) artması nedeniyle, L MEX D, bu tip hastalarda sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır.

Hemodiyaliz tedavisinin ilk üç saatinde L MEX D dozunun yaklaşık %30'u uzakla tırıldı ı için, bu tedaviyi gören hastalarda L MEX D, diyaliz i leminden sonra kullanılmalıdır. L MEX D'in primer metabolitleri hemodiyalizle bir miktar uzakla tırılrsa da, ileri derece böbrek yetmezli i olan hastalarda diyaliz sonrasında bu metabolitlerin plazma konsantrasyonları, normal böbrek fonksiyonu veya orta dereceye kadar böbrek yetmezli i olan hastalara oranla çok daha yüksektir.

Sonuç olarak, diyaliz tedavisi gören ileri derece böbrek yetmezli i olan hastalarda, L MEX D sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır.

Bugüne kadar, böbrek yetmezli i için sürekli ayakta peritoneal diyaliz (CAPD) ya da alternatif tedavi gören hastalarda L MEX D kullanımına dair bir bilgi yoktur.

Karaci er yetmezli i:

Doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, sınırlı klinik veri bulunmaktadır ve sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse L MEX D kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

L MEX D dozu pediyatrik hastalarda ya ve vücut a ırlı ına göre belirlenir (bkz bölüm 4.2 L MEX D için dozaj seması)

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. Bölüm 5.2)

Di er:

Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

L MEX D formülasyonları, linezolid veya bile iminde içerd i maddelerden birine kar ı a ır ı duyarlılı ı olan ki ilerde kontrendikedir.

Monoamin Oksidaz nhibitörleri:

L MEX D, halen monoamin oksidaz A veya B'yi inhibe eden ilaçlarla (ör: fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid) tedavi gören veya iki hafta öncesine kadar kullanımı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Yüksek Kan Basıncı Olu turabilen Potansiyel Etkile imler:

Hastanın kan basıncı takip edilmedi i takdirde, kontrol altına alınmamı hipertansiyonda, feokromasitomada, tirotoksikozisde ve/veya belirtilen ilaçları kullanan hastalarda L MEX D kullanılmamalıdır: Direkt veya indirekt sempatomimetik etki gösteren ajanlar (ör: adrenerjik bronkodilatörler psödoefedrin, fenilpropanolamin), vasopressör ajanlar (ör: epinefrin, norepinefrin), dopaminerjik ajanlar (ör: dopamin, dobutamin) (bakınız Bölüm 4.5).

Potansiyel Serotonerjik Etkile imler:

Serotonin sistemi üzerinde etki eden ilaç kullananlarda L MEX D kullanımı seratonin sendromuna sebep olabilir. Bu nedenle serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin 5HT-1 reseptör agonistleri (triptanlar), meperidin veya buspiron do rudan ya da dolaylı sempatomimetik etkili ajanlar (adrenerjik bronkodilatörler, psödoefedrin ve fenilpropanolamin dahil), vazopressör ajanlar (epinefrin, norepinefrin gibi); dopaminerjik ajanlar (dopamin, dobutamin) ve petidin (bkz. Bölüm 4.5) gibi ilaçlar kullananlarda, karsinoid sendromu olanlarda veya serotonin sendromunun belirti ve bulgularının yakından takip edilemeyece i durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Serotonin sistemi üzerinden etki eden ilaç kullananlarda hayatı tehdit edici enfeksiyon varlı ında L MEX D tedavisi ba lanarak ilaç kesimi takip eden uzman tarafından de erlendirilmelidir.

Bipolar depresyon, izoaffektif bozukluk ve akut konfüzyonel durumlara sahip olan hastalarda L MEX D kullanılmamalıdır.

Yapılan hayvan çalı malarına göre linezolid ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu yüzden L MEX D kullanımı öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyelosüpresyon

Linezolid alan hastalarda miyelosüpresyon (anemi, lökopeni, pansitopeni ve trombositopeni dahil) rapor edilmi tir. Takip edilmi vakalarda, etkilenen hematolojik parametreler, linezolid tedavisi bırakıldı ında tedavi öncesi de erlere do ru yükselmi tir. Bu etkilerin riskinin tedavi süresi ile ilgili oldu u görülmektedir. Tam kan sayımı, linezolid alan hastalarda, özellikle iki haftadan daha uzun süreyle kullananlarda, daha önceden miyelosüpresyonu olanlarda, birlikte miyelosüpresyon yapan ba ka ilaç alanlarda, kronik enfeksiyon için daha önce veya birlikte antibiyotik tedavisi alanlarda

haftada bir izlenmelidir. Miyelosüpresyon geli en veya iddeti artan hastalarda linezolid tedavisinin kesilmesi dü ünülmelidir.

Linezolid ile tedavi edilen ya lı hastalar, kan diskrazileri olu umu açısından genç hastalara göre daha yüksek risk altında olabilir. Diyaliz alıp almamalarından ba ımsız ekilde, a ır böbrek yetmezli i olan hastalarda trombositopeni daha sık meydana gelebilir. Bu nedenle, a a ıdaki hastalarda kan sayımının yakından izlenmesi önerilmektedir: mevcut anemisi, granülositopeni veya trombositopenisi olan; hemoglobin düzeylerini dü ürmesi, kan sayımını azaltması veya trombosit sayısını ya da fonksiyonunu istenmeyen ekilde etkilemesi olası ilaçları e zamanlı kullanan; a ır böbrek yetmezli i olan, 10-14 günden fazla tedavi alan hastalar. Linezolid bu tip hastalarda yalnızca, hemoglobin düzeylerinin, kan sayımının ve trombosit sayısının yakından izlenmesi mümkün oldu unda uygulanmalıdır.

Linezolid tedavisi sırasında önemli düzeyde miyelosüpresyon meydana gelirse tedavi sonlandırılmalıdır; tedaviye mutlaka devam edilmesinin gerekti i durumlarda, kan sayımı dikkatli ekilde izlenmeli ve uygun tedavi stratejileri kullanılmalıdır.

Buna ek olarak, linezolid alan hastalarda ba langıçtaki kan sayımından ba ımsız ekilde, haftada bir kez tam kan sayımının (hemoglobin düzeyleri, trombosit sayısı ve toplam ile farlıla mı lökosit sayıları) izlenmesi önerilmektedir.

nsani imaçlı ilaca erken eri im çalı malarında, önerilen maksimum 28 günlük tedaviden daha uzun süre linezolid alan hastalarda ciddi anemi insidansı daha yüksek bildirilmi tir. Bu hastalarda daha sık olarak kan transfüzyonu gerekli tir. 28 günden daha uzun linezolid tedavisi alan hastalarda daha fazla olgu meydana gelmesiyle birlikte, kan transfüzyonu gerektiren anemi olguları pazarlama sonrası dönemde de bildirilmi tir.

Pazarlama sonrası dönemde sideroblastik anemi olguları bildirilmi tir. Ba langıç zamanı bilinen durumlarda, hastaların ço u 28 günden fazla linezolid tedavisi almı tir. Hastaların büyük bölümü, anemileri için tedavi uygulansın veya uygulanmasın, linezolidin sonlandırılmasın ardından tamamen veya kısmen iyile mi tir.

Klinik bir çalı mada kateter ili kili Gram pozitif kan dola ımı enfeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı dengesizli i

ntravasküler kateterle ili kili ciddi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan; linezolidi vankomisin/ dikloksasilin / oksasilin ile kar ıla tıran açık etiketli çalı mada, linezolid ile tedavi edilen hastalarda daha fazla mortalite görülmü tür [78/363 (%21,5)'e oranla 58/363 (%16,0)]. Mortalite oranını etkileyen ba lıca faktör, ba langıçtaki Gram pozitif enfeksiyon durumuydu. Mortalite oranları, sadece Gram pozitif organizmaların (Odds oranı 0,96; %95 güven aralı ı: 0,58-1,59) neden oldu u enfeksiyonlu hastalarda benzer olmu tur, ancak ba langıçta Gram pozitif dı nda herhangi bir patojeni olan veya hiç patojen saptanmamı olan (Odds oranı 2,48; %95 güven aralı ı: 1,38-4,46) linezolid tedavi grubundaki hastalarda belirgin ölçüde ($p=0,0162$) daha fazla bildirilmi tir. En büyük dengesizlik tedavi sırasında ve ilacın kesilmesini takiben 7 gün içinde olmu tur. Çalı ma sırasında Gram negatif patojenlerin edinilmesi ve Gram negatif patojenler ve polimikrobiyal enfeksiyonların neden oldu u ölüm, linezolid grubundaki hastalarda daha fazla görülmü tür. Bundan dolayı, komplike deri ve yumu ak doku enfeksiyonlarında, linezolid Gram negatif organizmalara ba lı enfeksiyonların e lik

etti i biliniyor veya üpheleniliyor ise, sadece ba ka bir alternatif tedavi seçene inin olmadı ı durumda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1). Bu durumda, Gram negatif organizmalara kar ı tedavi e zamanlı olarak ba latılmalıdır.

L MEX D'in Gram negatif patojenlere kar ı klinik etkinli i yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike de ildir. E zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da üphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir (bkz. Bölüm 4.1).

Clostridium difficile ile ili kili diyare (CDAD), linezolid dahil ço u antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmi tir ve hafif dereceli diyareden fatal kolite kadar de i kenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, *C. difficile*'nin a ır ı ço almasını sa layacak ekilde kolonun normal florasını de i tirmektedir.

Antibiyotik ili kili ishal ve kolit

C.difficile, CDAD'ya neden olan A ve B toksinleri üretir. *C.difficile*'in a ır ı toksin üreten su ları, artmı morbidite ve mortaliteye sebep olur; bu enfeksiyonlar antimikrobiyal terapiye refrakter olabilirler ve hastalar kolektomiye gereksinim duyabilirler. Antibiyotik kullanımı sonrası diyare geli en tüm hastalarda CDAD olasılı ı göz önünde bulundurulmalıdır.

CDAD'nın antibakteriyel ajanların verili inden 2 ay sonra ortaya çıkt ı ı rapor edildi i için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

Antibiyotik ili kili diyare veya antibiyotik ili kili kolitten üphelenildi inde veya tespit edildi inde antibiyotik tedavisi kesilmelidir.

CDAD te hisi konduktan sonra, uygun tedavi yöntemlerine ba lanmalıdır. CDAD hafif vakaları genellikle sadece ilacın kesilmesine cevap verir. Ortadan ciddi dereceye kadar olan vakalarda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein takviyesi ve *Clostridium difficile*'ye kar ı klinik olarak etkili antibakteriyel ajan ile tedavi dikkate alınmalıdır. Ba ırsak peristaltizmini inhibe eden ilaçlar bu durumda kontrendikedir.

Mitokondriyal fonksiyon bozuklu u

Linezolid, mitokondriyal protein sentezini inhibe eder. Bu inhibisyonun sonucunda laktik asidoz anemi ve nöropati (optik ve periferik) gibi advers olaylar meydana gelebilir; ilaç 28 günden uzun süre kullanıldı ında bu olaylar daha yaygın görülür.

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati, optik nöropati ve bazen görme kaybına kadar ilerleme gösteren optik nörit rapor edilmi tir. Bu hastaların ço u önerilen en uzun tedavi süresi olan 28 günden daha fazla süreyle tedavi gören hastalardır. Özellikle 28 günden uzun süre linezolid kullanan hastalarda, periferik ve optik nöropati vakaları bildirilmi tir.

Periferik ya da optik nöropati olu ması durumunda, linezolid kullanımına devam edilmesi, potansiyel risklere kar ı de erlendirilmelidir.

Görü keskinli inde de i iklikler, görü te renk de i iklikleri, bulanık görme veya görme alanı bozuklu u gibi görü bozuklu u belirtileri ortaya çıkarsa, derhal bir oftalmik inceleme yapılması önerilir. Uzun süreyle (3 ay veya daha fazla) linezolid alan

tüm hastalarda ve linezolid tedavisinin uzunlu una bakmaksızın görmede yeni bozukluk belirtileri rapor edilen tüm hastalarda görme fonksiyonu izlenmelidir.

Güncel olarak veya yakın zamanda tüberküloz tedavisi için antimikrobiyal ilaçlar alan hastalarda linezolid kullanıldı nda nöropatilerin riski artabilir.

Laktik asidoz

Linezolid kullanımı ile laktik asidoz rapor edilmi tir. Linezolid alan hastalarda rekürren bulantı veya kusma, karın a rısı, dü ük bikarbonat düzeyi veya hiperventilasyon dahil belirti ve semptomlar geli en hastalara acil tıbbi müdahale uygulanmalıdır. Laktik asidoz olu ması durumunda, linezolid tedavisine devam edilmesinin yararları potansiyel risklere kar ı de erlendirilmelidir.

Konvulsiyonlar

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmi tir. Bunların ço unda, nöbet hikayesi veya nöbet olu turacak risk faktörleri oldu u bildirilmi tir. Hastalar herhangi bir nöbet hikayeleri olması durumunda doktoruna bu konuda bilgi vermelidir.

Monoaminoksidaz inhibitörleri

Linezolid, monoamin oksidazın (MAOI) geri döndürülebilir seçici olmayan bir inhibitördür; bununla birlikte, bakteriyel tedavi için kullanılan dozlarda herhangi bir antidepresif etki göstermez. MAO inhibisyonu açısından risk olu turabilen altta yatan hastalı ı ve/veya e zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandı nda linezolidin güvenlili i konusunda ve ilaç etkile im çalı malarından elde edilen veriler çok sınırlıdır. Bu nedenle, ilacı kullanan ki inin yakından gözlenmesi ve takibi mümkün olmadıkça, bu ko ullar altında linezolid kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

Linezolid (geri dönü ümlü non selektif MAO inhibitörü) tedavisi ile birlikte insülin veya oral hipoglisemik ajan alan diabetes mellitusu olan hastalarda pazarlama sonrası semptomatik hipoglisemi rapor edilmi tir. Bazı MAO inhibitörleri insülin veya hipoglisemik ajan kullanan diyabet hastalarında hipoglisemik epizod ile ili kilendirilmi tir. Linezolid ve hipoglisemi arasında ili ki belirlenmemi olsa da diyabet hastaları linezolid kullanırken potansiyel hipoglisemik reaksiyon riskine kar ı dikkatli olmalıdır. Hipoglisemi ortaya çıkarsa insülin veya oral hipoglisemik ajan dozunun dü ürülmesi ya da insülin, oral hipoglisemik ajan veya linezolid tedavisinin durdurulması gerekebilir.

Serotonin sendromu

Selektif serotonin geri alım inhitörleri (SSRI) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanların linezolid ile birlikte alınmasıyla ili kili olarak serotonin sendromu rapor edilmi tir. Bu yüzden çok gerekli olmadıkça linezolid ve serotonerjik ajanların birlikte kullanımı kontrendikedir.

L MEX D ve serotonerjik ajanların birlikte alınması klinik olarak uygun oldu u durumda, hastalar, kognitif fonksiyon bozuklu u, hiperpireksi, hiperrefleksi ve koordinasyon bozuklu u gibi serotonin sendromu bulgu ve belirtileri bakımından yakinen izlenmelidir. Bulgu ve belirtilerin ortaya çıktı ı durumlarda, ilaçlardan birinin veya her ikisinin de kesilmesi dü ünülmelidir. Serotonerjik ajanın birlikte alınmasına son verildiyse, kesilme belirtileri gözlenebilir.

Sa lıklı gönüllülerde, linezolidin rifampinle beraber verilmesi sonucu linezolidin C_{maks} de erinde %21 azalma ve EAA de erinde %32 azalma gözlenmi tir. Bu etkile imin klinik önemi bilinmemektedir.

Tiramin açısından zengin yiyeceklerle kullanım

Hastalar, tiramin açısından zengin gıdalardan bol miktarda tüketmemeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Süperenfeksiyon

Linezolid tedavisinin normal floraya olan etkisi klinik çalı malarda de erlendirilmemi tir.

Antibiyotiklerin kullanımı zaman zaman üpheli olmayan organizmaların a ırı miktarda ço almasına neden olur. Örne in klinik çalı malar sırasında, önerilen linezolid dozunu alan hastaların yakla ık %3'ünde ilaçla ili kili kandidiyazis meydana gelmi tir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon olu ursa, uygun önlemler alınmalıdır.

L MEX D, kontrol edilmemi hipertansiyonu, feokromositoması, karsinoid sendromu veya tedavi edilmemi hipertiroidizmi olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Özel popülasyonlar

Linezolid, a ır böbrek yetmezli i olan hastalarda dikkatli ekilde kullanılmalı ve yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla kabul edilmesi durumunda verilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 5.2).

Linezolidin, a ır karaci er yetmezli i olan hastalara yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla olması durumunda verilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Fertilite bozuklu u

Linezolid, insanlarda beklenene yakla ık olarak e it düzeyde maruz kalan yeti kin erkek sıçanlarda geri döndürülebilir ekilde fertiliteyi azaltmı ve anormal sperm morfolojisine neden olmu tur; linezolidin erkek bireylerde üreme sistemi üzerindeki olası etkileri bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Klinik çalı malar

Güvenlilik ve etkililik 28 günden uzun periyotlarda uygulandı ı durumlarda belirlenmemi tir.

Kontrollü klinik çalı malar; dekübitus veya iskemik lezyonları, a ır yanıkları veya kangreni olan hastaları içermemi tir. Bu nedenle, bu durumların tedavisinde linezolidin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır.

Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 50 mg glukoz içerir. Diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 2,206 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

Yüksek Kan Basıncı Oluşturabilen Potansiyel Etkileşimler

Normal kan basıncına sahip sağlıklı gönüllülerde L MEX D, psödoefedrin ve fenilpropanolamin hidroklorürün sebep olduğu kan basıncındaki yükselmeyi arttırmıştır. L MEX D'in psödoefedrin veya fenilpropanolamin ile beraber uygulanması sonucunda, sistolik kan basıncında ortalama 30-40 mmHg artış gözlemlenmiştir (karşılaştırma için, bu değer tek başına linezolid kullanımında 11-15 mmHg, psödoefedrin veya fenilpropanolamin tek başına kullanıldığında 14-18 mmHg ve plasebo ile 8-11 mmHg olmuştur). Benzeri çalışmalar hipertansif hastalarda yürütülmemiştir. Dopaminerjik ajanlar dahil vazokonstriktif etkisi olan ajanların başlangıç dozları düşük tutulmalı ve istenen cevap elde edilene kadar dikkatle titre edilmelidir.

Olası serotonerjik etkileşimler

Sağlıklı gönüllülerde dekstrometorfan ile ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmıştır. Gönüllülere linezolid ile beraber veya tek başına dekstrometorfan (4 saat aralıklarla 2 kez 20 mg doz) verilmiştir. Linezolid ve dekstrometorfan alan normal gönüllülerin serotonin sendromu etkileri (konfüzyon, deliryum, huzursuzluk, tremor, kızarma, terleme, hiperpireksi) görülmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimler: Linezolid ve dekstrometorfan alırken serotonin sendromuna benzer etkiler deneyimleyen bir hastaya ait tek bir rapor mevcuttur. İlaçların her ikisinin de kesilmesi ile çözülmüştür.

Linezolidin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanlarla birlikte klinik kullanımı sırasında, serotonin sendromu olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, eş zamanlı uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar), linezolid ve serotonerjik ajanlarla tedavinin ya da amsal önem taşıdığı hastalara yönelik tedavi; bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'nde açıklanmaktadır.

Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlar

L MEX D insan sitokrom P450 sistemi ile saptanabilecek miktarda metabolize olmamakta ve klinik olarak önemli CYP izoformlarının (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aktivitelerini inhibe etmemektedir. Bu nedenle L MEX D'in CYP450 ile indüklenen ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir.

Rifampisin:

Rifampisin'in linezolid farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 16 saatlik gönüllü erkekte 2.5 gün süreyle, günde iki kez 600 mg linezolid; 8 gün süreyle, günde bir kez 600 mg rifampin verilerek çalışılmıştır. Rifampin, linezolidin C_{maks} değerini ortalama % 21 (%90 CI, 15,27), EAA değerini ortalama %32 (%90 CI, 27,37) düşürmüştür. Bu etkileşimin mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir.

Aztreonam

L MEX D ve aztreonam birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

Gentamisin

L MEX D ve gentamisin birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

Monoamin oksidaz inhibisyonu

L MEX D monoamin oksidazın geri dönüşümlü, seçici olmayan inhibitörüdür. Bu nedenle adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkileme potansiyeli vardır. MAO inhibisyonu açısından risk oluşturabilen altta yatan hastalığı ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandıında linezolidin güvenliliği konusunda ve ilaç etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler çok sınırlıdır. Bu nedenle, ilacı kullanan kişinin yakından gözlenmesi ve takibi mümkün olmadıkça, bu koşullar altında linezolid kullanımı önerilmemektedir.

Adrenerjik ajanlar

L MEX D kullanan bazı bireylerde, indirekt etkili sempatomimetik ajanlara, vazopressör veya dopaminerjik ajanlara verilen cevaplarda geri dönüşümlü bir artış olabilir. Dopamin veya adrenalini gibi adrenerjik ajanların başlangıç dozları düşük tutulmalı ve istenen cevap elde edilene kadar titre edilmelidir.

Tiramin açısından zengin gıdalarla kullanımı

Linezolid ve 100 mg'den düşük tiramin alan olgularda önemli düzeyde bir pressör yanıt gözlenmemiştir. Bu durum, tiramin içeriği yüksek yiyecek ve içeceklerin (örn. eski peynir, maya ekstraktları, distile edilmemiş alkollü içecekler ve soya sosu gibi fermente soya fasulyesi ürünlerinin) aşırı miktarda tüketiminden kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

Varfarin

Kararlı durumda linezolid tedavisine varfarin eklendiğinde, eş zamanlı uygulamayla ortalama maksimum INR'de %10'luk azalmayla birlikte EAA INR'de %5'lik azalma meydana gelmiştir. Varfarin ve linezolid alan hastalara ait veriler, bu bulguların, varsa klinik anlamlılığını değerlendirme için yetersizdir.

L MEX D ile birlikte tramadol kullanıldığında nöbet riski artar.

Miyelosüpresan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında miyelosüpresyon oluşturma riski artar.

İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri

Bugüne kadar bildirilmemiş ilaç-laboratuvar testi etkileşimi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Linezolidin gebe kadınlarda kullanımına ili kin sınırlı veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan ara tırmalar üreme toksisitesinin bulundu unu göstermi tir (bkz bölüm 5.3). Linezolid, kullanımının sa layaca ı potansiyel fayda teorik riske göre açıkça daha fazla de ilse hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. nsanlara yönelik potansiyel risk bulunmaktadır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılmı olan çalı malar linezolidin ve metabolitlerinin süte geçti ini göstermektedir. Buna göre uygulama öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yetene i / Fertilite

Hayvan çalı malarında linezolid fertilitenin azalmasına neden olmu tur (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

L MEX D araç ve makine kullanımına etkisi de erlendirilmemi tir. L MEX D alan hastalarda ba dönmesi veya görsel bozukluk belirtileri (bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile 4.8. stenmeyen etkiler'de tarif edildi i gibi) muhtemel oldu undan, bu belirtiler ortaya çıktı nda hastalar araç ve makine kullanmamaları gerekti i hususunda uyarılmalıdırlar.

4.8. stenmeyen etkiler

A a ıdaki tabloda listelenmi advers reaksiyonlar sıklıkları ile birlikte, 2000'den fazla eri kin hastanın 28 güne kadar tavsiye edilen linezolid dozlarını kullanması halinde elde edilen klinik çalı ma verilerine dayanmaktadır.

En yaygın olarak bildirilmi olan advers reaksiyonlar; diyare (%8,4), ba a rısı (%6,5), bulantı (%6,3) ve kusma (%4) olmu tur.

Tedavinin durdurulmasını gerektirecek ilaç ile ilgili çok yaygın olarak kaydedilmi istenmeyen etkiler; ba a rısı, diyare, bulantı ve kusmadır. Yakla ık % 3 hastada ilaç ile ilgili istenmeyen bu etkiler olu tu undan tedavi durdurulmu tur.

stenmeyen etkiler a a ıdaki kategorilere göre listelenmi tir:

Çok yaygın (1/10), yaygın (1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (1/1000 ila <1/100), seyrek (1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın : Kandidiyaz (özellikle oral ve vajinal kandidiyaz) veya mantar enfeksiyonları,

Yaygın olmayan : Vajinit

Seyrek: Antibiyotik ile ili kili kolit (pseudomembranöz kolit dahil)*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi*†

Yaygın olmayan : Eozinofili, lökopeni*, nötropeni, trombositopeni*

Seyrek: Pansitopeni

Bilinmiyor: Miyelosüpresyon, sideroblastik anemi

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiponatremi

Bilinmiyor: Laktik asidoz*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : nsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ba a rısı, tat almada de i iklik (metalik tat), sersemlik

Yaygın olmayan: Konvülsiyon*, hipoestezi, paraestezi

Bilinmiyor: Serotonin sendromu*, periferal nöropati

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme*

Seyrek: Görme alanı bozukluğu*

Bilinmiyor: Optik nöropati*, optik nörit*, görü kaybı*, görü keskinliğinde azalma*, görü te renk de i iklikleri*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Aritmi (ta ikardi)

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Geçici iskemik atak, flebit/tromboflebit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, lokal veya genel karın a rısı, konstipasyon, dispepsi

Yaygın olmayan: Pankreatit, gastrit, abdominal i kinlik, a ız kurulu u, glosit, yumu ak gaita, stomatit, dilde renk de i ikli i veya bozukluğu.

Seyrek: Di te yüzeysel renk de i ikli i

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın: Anormal karaci er fonksiyon testleri, AST, ALT ve alkalik fosfat artışı

Yaygın olmayan: Toplam bilirubinde artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, ka ıntı

Yaygın olmayan: Dermatit, terleme, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz olarak tanımlananlar gibi büllöz bozukluklar, anjiyoödem, alopesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: BUN artışı

Yaygın olmayan: Poliüri, kreatinin artışı, böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vulvovajinal bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıkları

Yaygın: Ate , bölgesel a rı

Yaygın olmayan: Titreme, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde a rı, artmı susuzluk

Ara tırmalar

Biyokimya

Yaygın: LDH, BUN, kreatin kinaz, lipaz, amilaz veya tokluk glukozunda artı . Total protein, albumin, sodyum veya kalsiyumda azalma. Potasyum veya bikarbonat artması veya azalması.

Yaygın olmayan: Sodyum veya kalsiyumda artma. Tokluk glukozunun azalması. Klorür artması veya azalması.

Hematoloji

Yaygın: Nötrofil veya eozinofilde artma. Hemoglobin, hematokrit veya kırmızı kan hücresi sayısında azalma. Trombosit veya beyaz kan hücre sayısının artması veya azalması

Yaygın olmayan: Retikülosit sayısında artma. Nötrofillerde azalma.

*Bkz. Bölüm 4.4

** Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5

†28 güne kadar linezolidin kullanıldı ı kontrollü klinik çalı malarda, hastaların %2'sinden daha azında anemi rapor edilmi tir. Ya amı tehdit eden enfeksiyon ve beraberinde di er morbiditelerin bulundu u hastaların dahil edildi i insani amaçlı ilaca erken eri im programında 28 gün veya daha az bir süre linezolid kullanan hastalarda anemi geli en vakalar %2,5 (33/1326) olmu tur; kar ıla tırmalı olarak 28 günden fazla linezolid kullanan hastalarda bu de er %12,3 (53/430)'dur. Kan transfüzyonu gerektiren ilaç kaynaklı ciddi anemi vakalarının oranı 28 günden daha az bir süre linezolid kullanan hastalarda %9 (3/33) ve 28 günden fazla linezolid kullanan hastalarda %15 (8/53) olmu tur.

L MEX D ile a a ıdaki istenmeyen etkilerin izole durumlarda ciddi olabilece i dü ünülmü tür: lokalize karın a rısı, geçici iskemik atak, hipertansiyon

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Pediyatrik Popülasyon

500'den fazla pediyatrik hasta (do umdan 17 ya a kadar) baz alınarak elde edilen güvenilirlik verileri linezolidin pediyatrik hastalarda yeti kin hastalardan farklı bir güvenilirlik profilinin oldu unu göstermemektedir.

üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz a ımı ve tedavisi

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

Doz a ımı durumunda, glomerüler filtrasyonun idamesi ile destekleyici tedavi önerilir. Hemodiyaliz linezolidin hızlı eliminasyonunu kolayla tırabilir. Bir Faz 1 klinik çalı mada, linezolid verildikten 3 saat sonra ba layan ve 3 saat süren bir hemodiyaliz sonunda linezolidin dozunun yakla ık %30'u vücuttan uzakla tırır. Linezolidin periton diyalizi veya hemoperfüzyonla vücuttan atılmasına dair veri yoktur. Linezolidin 2 ana metaboliti de bir dereceye kadar hemodiyaliz ile vücuttan uzakla tırılır.

Toksisite belirtileri günlük 3000 mg/ kg olan linezolid dozlarında sıçanlarda harekette yava lama ve ataksi, günlük 2000 mg/ kg ile tedavi edilen köpeklerde kusma ve sarsıntı (tremor) olarak deneyimlendi.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Sistemik kullanılan antibakteriyeller/Di er antibakteriyeller
ATC kodu : J01XX08

Etki mekanizması

Linezolid, yeni bir antibiyotik sınıfı olan oksazolidinonlara dahil, aerobik gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde klinik olarak faydalı sentetik bir antibakteriyel ajandır. Linezolid'in *in vitro* aktivite spektrumu bazı anaerobik bakterileri de içerir. Linezolid bakteriyel protein sentezini di er antibakteriyel ajanlardan farklı bir etki mekanizmasıyla inhibe eder; bu nedenle linezolid ile di er sınıflardan antibiyotiklerle çapraz direnç beklenmez. Linezolid bakteri ribozomu üzerinde 50S alt ünitesinin 23S alt birimine ba lanarak, bakteriyel translasyon i levi için mutlaka gerekli bir komponent olan fonksiyonel 70S ba langıç kompleksinin olu masını önler.

Linezolidin *Staphylococcus aureus* için postantibiyotik etkisi (PAE) yakla ık olarak 2 saattir. Hayvan modellerinde *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* için ölçüldü ünde *in vivo* PAE sırasıyla 3,6 ve 3,9 saattir. Hayvan çalı malarında etkililik için anahtar farmakodinamik parametre enfeksiyona sebep olan organizma için minimum inhibisyon konsantasyonunu (MIK) a tı ı linezolid plazma seviyesine ula ma zamanıdır.

Kesme noktaları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından olu turulan minimum inhibitör konsantrasyon (M K) kesme noktaları stafilkoklar ve enterokoklar için duyarlı 4mg /L ve dirençli> 4 mg/L'dir. M K kesme noktaları streptokoklar için (*S. pneumoniae* dahil) duyarlı 2 mg/L ve dirençli> 4 mg/L'dir. Türe ba lı olmayan M K kesme noktaları duyarlı 2 mg/L ve dirençli> 4 mg/L'dir. Türe ba lı olmayan kesme noktaları temel olarak PK/ PD verilerine dayanılarak belirlenmi tir ve belirli türlerin M K da ılımlarından ba ımsızdır. Sadece belirli bir kesme noktası verilmemi organizmalar için kullanılırlar ve duyarlılık testinin önerilmedi i türler için kullanılmazlar.

Duyarlılık

Zaman/Öldürme e risi çalı malarının sonuçları linezolidin enterokoklara ve stafilokoklara kar ı bakteriyostatik etkili oldu unu göstermi tir. Linezolid streptokoklar için su ların ço unlu unda bakterisid etkili bulunmu tur.

Linezolid a a ıdaki mikroorganizmaların ço una kar ı hem *in vitro* ko ullarda hem de klinik enfeksiyonlarda etkin bulunmu tur:

Duyarlı Aerobik Gram-pozitif Bakteriler:

*Enterococcus faecium**

Enterococcus faecalis

*Staphylococcus aureus**

Koagülaz negatif Stafilokoklar

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Grup C Streptokoklar

Grup G Streptokoklar

Duyarlı Anaerobik Gram Pozitif Bakteriler:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus su ları

Dirençli Bakteriler

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria su ları

Enterobacteriaceae

Pseudomonas su ları

*Onaylı endikasyonlarda bu izolatlar üzerinde klinik etkinlik gösterilmi tir.

Linezolid *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya kar ı bazı *in vitro* aktiviteler göstermesine ra men klinik etkinli ini gösteren veriler yetersizdir.

Direnç

Çapraz direnç

Linezolidin etki mekanizması di er antibiyotik sınıflarından farklıdır. Klinik izolatlarla (metisillin dirençli stafilokok, vankomisin dirençli enterokok ve penisillin-ve eritromisin dirençli streptokok dahil) yapılan klinik çalı malar linezolidin genellikle bir veya birden çok di er sınıf antimikrobiyal ajanlara dirençli olan organizmalara kar ı aktif oldu unu gösterir.

Linezolid direnci 23S rRNA'de olan nokta mutasyonu ile ili kilidir.

Di er antibiyotiklerde bildirildi i gibi enfeksiyon tedavisinin zor ve/veya uzun oldu u hastalarda linezolid ile duyarlılıkta aciliyetin azaldı ı görülmü tür. Linezolide direnç enterokok. *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok'de rapor edilmi tir. Bu genellikle uzayan tedavilerle ve protez malzeme veya kurumamı apseler varlı ı ile

ili kilendirilmi tir. Antibiyotik dirençli organizmalar ile hastanede kar ıla ıldı ı zaman enfeksiyon kontrol politikalarının vurgulanması önemlidir.

Pediyatrik popülasyonda yapılan klinik çalı malar

Açık bir çalı mada üpheli veya ispatlanmı gram-pozitif patojenlerin (nozokomial pnömoni, komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları, kateter ile ili kili bakteriyemi, kayna ı bilinmeyen bakteriyemi ve di er enfeksiyonlar) neden oldu u enfeksiyonların tedavisi için yeni do mu ile 11 ya ına kadar olan çocuklarda linezolid (10 mg/kg her 8 saatte bir) ve vankomisin (10-15 mg/kg her 6-24 saatte bir) etkilili i kar ıla tırılmı tir. Klinik olarak de erlendirilebilir bir popülasyondaki klinik iyile me oranları linezolid ve vankomisin için sırasıyla %89,3 (134/150) ve %84,5 (60/71)'dir (%95 CI: -4,9,14,6).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

L MEX D temel olarak biyolojik olarak aktif olan (s)-linezolid içerir ve inaktif ara ürünler olu turmak için metabolize edilir.

Emilim:

Linezolid, oral uygulamayı takiben hızla ve yüksek oranda emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına dozu takiben 1-2 saat içinde ula ılır ve mutlak biyoyararlanımı yakla ık %100'dür. Bu nedenle, linezolid doz ayarlaması gerektirmeden oral veya intravenöz yolla verilebilir. Emilim yemeklerden anlamlı ekilde etkilenmez. Oral süspansiyondan emilim film tablette gerçeikle en emilime benzerdir.

Günde 2 kere 600 mg'lık intravenöz doz uygulamasını takiben kararlı haldeki plazma linezolidin C_{maks} ve C_{min} de erleri (ortalama ve [SD]) sırasıyla 15,1 [2,5] mg/l ve 3,68 [2,68] mg/l olarak belirlenmi tir.

Di er bir çalı mada günde 2 kere 600 mg'lık oral doz uygulamasını takiben C_{maks} ve C_{min} de erleri sırasıyla 21,2 [5,8]mg/l ve 6,15 [2,94] mg/l olarak belirlenmi tir. Kararlı durum dozlamasının ikinci gününde elde edilmi tir.

Linezolid yemek yeme zamanına ba lı olmaksızın uygulanabilir. Linezolid ile birlikte yüksek ya ı içeren yemek verildi i zaman, maksimum plazma konsantrasyonuna eri mek için geçen süre 1,5 saatten 2,2 saate uzar ve C_{maks} yaklasık %17 azalır. Ancak, her iki durumda da total maruz kalma ölçütü olan $EAA_{0-()}$ benzerdir.

Da ılım:

Sa lıklı yeti kinlerde, kararlı durum plazma düzeyindeki da ılım hacmi yakla ık 40-50 litredir. Plazma proteinlerine ba lanma oranı yakla ık %31'dir ve konsantrasyondan ba ımsızdır.

Linezolid konsantrasyonu çoklu dozu takiben gönüllü çalı malarda sınırlı sayıdaki hastadan alınan çe itli sıvılarda belirlenmi tir. Tükürük ve terdeki linezolid oranı plazmaya göre sırasıyla 1,2:1,0 ve 0,55:1,0'dır. Kararlı durum C_{maks} 'da ölçülmü epitelyum sıvı ve akci er alveol hücrelerindeki oran ise 4,5:1,0 ve 0,15:1,0'dır. Ventriküler peritoneal antlı ve inflame olmayan meninksleri olan deneklerin

bulundu u küçük bir çalı mada plazmaya göre serebrosipinal sıvıdaki C_{maks} de erindeki linezolid oranı çoklu dozlamadan sonra 0,7:1,0'dır.

nsan ve hayvan farmakokinetik çalı maları, linezolidin iyi-perfüze olan dokulara rahatça da ıldı nı göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Linezolid primer olarak morfolin halkasının oksidasyonu yoluyla metabolize olur ve esas olarak iki inaktif açık halkalı karboksilik asit metabolitleri olur; aminoetoksiasetik asit metaboliti (PNU-142300) ve hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586). Hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586) en etkili insan metaboliti olup non-enzimatik i lemle olu tu una inanılmaktadır. Aminoetoksiasetik asit metaboliti (PNU-142300) daha azdır. Ba ka minör inaktif meabolitler de karakterize edilmi tir.

Eliminasyon:

Linezolidin böbrek dı ı klerensi, total klerensin yakla ık %65'ini olu turur. Linezolidin artan dozu ile klerenste dü ük derecede lineer olmama hali gözlenmi tir. Bunun gözükme nedeni yüksek linezolid konsantrasyonlarında böbrek ve böbrek dı ı klerensin dü ük olmasıdır. Fakat klerens farkı küçük ve görünen eliminasyon yarılanma ömrüne yansımamaktadır.

Kararlı plazma düzeylerinde dozun yakla ık %30'u linezolid, %40'ı PNU-142586, ve %10'u PNU-142300 olarak idrarla atılır. Linezolidin böbrek klerensi ortalama 40 mL/dk'dır ve bu durum net tübüler reabsorbsiyonu dü ündürür. Dı kıda dozun yakla ık % 6'sı PNU-142586 ve % 3'ü PNU-142300 ekinde bulunurken, linezolid hiç bulunmaz. Linezolidin ortalama yarılanma ömrü yakla ık 5-7 saattir.

Do rusallık/ do rusal olmayan durum

Linezolid dozu yükseldikçe, klerenste dü ük düzeyde do rusal olmayan bir durum gözlenir. Bu durumun, yüksek linezolid dozlarında böbrek ve böbrek dı ı klerens düzeylerinin daha dü ük olmasına ba lı oldu u dü ünülmektedir. Bununla beraber klerensteki fark dü üktür ve eliminasyon yarı-ömrüne yansımamaktadır.

Linezolidin tek veya çoklu oral ve intravenöz dozlarından sonra ortalama farmakokinetik parametreleri a ıdaki tabloda özetlenmi tir.

Yeti kilerde Linezolidin Farmakokinetik Parametrelerinin Ortalaması (Standart Deviasyon)						
Linezolid dozları	C_{maks} mikrogram/mL	C_{min} mikrogram/mL	T_{maks} saat	EAA* mikrogramg saat/mL	$t_{1/2}$ saat	CL mL/dk
600 mg tablet						
tek doz	12,70 (3,96)		1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
12 saatte bir	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)
600 mg IV Enfüzyon Solüsyonu ‡						
tek doz	12,90 (1,60)		0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
12 saatte	15,10	3,68	0,51	89,70	4,80	123

bir	(2,52)	(2,36)	(0,03)	(31,00)	(1,70)	(40)
600 mg oral süspansiyon						
tek doz	11,00 (2,76)		0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (1,71)	141 (45)
* Tek doz için $EAA = EAA_{0-()}$; çoklu doz için $= EAA_{0-[tgr]}$						
† Veri dozu 625 mg'a göre normalize edilmiştir, IV doz 0.5 saat'lik enfüzyonla verilmiştir.						
C_{maks} = maksimum plazma konsantrasyonu; C_{min} = minimum plazma konsantrasyonu; T_{maks} = C_{maks} 'a ulaşma süresi; EAA = konsantrasyon zaman e risi altında kalan alan; $t_{1/2}$ = eliminasyon yarılanma ömrü; CL = sistemik klerens						

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Linezolidin farmakokineti i ya lı hastalarda (65 ya ve üstü) belirgin olarak etkilenmez. Bu nedenle ya lı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda ve adölesanlarda (< 18 ya) linezolid kullanımının güvenlili i ve etkilili i ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu yüzden bu ya grubunda kullanılması önerilmez. Güvenli ve etkili dozaj önerilerini belirlemek için ba ka çalı malar yapılmalıdır. Farmakokinetik çalı malara göre çocuklarda (1 hafta-12 ya) tek doz veya çoklu dozdan sonra linezolid klerensi (kg vücut a ırlı ı temelinde) pediyatrik hastalarda yeti kinlere nazaran daha büyüktür. Fakat ya ilerledikçe azalır.

1 haftalık ila 12 ya ındaki çocuklarda günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg uygulama, eri kinlerde günde iki kez 600 mg ile sa lanana yakın maruziyet olu turmu tur.

1 haftalı a kadar yenido anlarda, linezolidin sistemik klirensi (kg vücut a ırlı ı temelinde) ya amın ilk haftasında hızlı ekilde artar. Bu nedenle, günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg verilen yenido anlarda sistemik maruziyet do umdan sonraki ilk gün en fazla olacaktır. Bununla birlikte, söz konusu zamanda klirensin de hızlı ekilde artması nedeniyle, ya amın ilk haftasında bu doz rejimiyle a ırı birikim olması beklenmez.

Adolesanlarda (12 ila 17 ya) linezolidin farmakokinetik özellikleri, 600 mg ardından eri kinlerdekine benzerdir. Bu nedenle, günlük olarak 12 saatte bir 600 mg uygulanan adolesanlarda aynı dozaj alan eri kinlerde gözlenenene benzer maruziyet olu acaktır.

12 saatte bir veya 8 saatte bir 10 mg/kg linezolid uygulanan ventriküloperitoneal artları olan pediyatrik hastalarda, linezolidin tekli veya çoklu doz uygulaması ardından beyin omurilik sıvısında (BOS) de i ken linezolid konsantrasyonları gözlenmi tir. Terapötik konsantrasyonlar BOS'ta tutarlı ekilde elde edilmemi veya korunmamı tur. Bu nedenle, santral sinir sistemi enfeksiyonları olan pediyatrik hastaların ampirik tedavisinde linezolid kullanılması önerilmemektedir.

Kadın hastalar:

Kadınlarda da ılım hacmi, erkeklere göre biraz daha dü üktür ve ortalama klirens, vücut a ırlı ı için düzeltme yapıldı ında yaklaşık %20 azalır. Plazma konsantrasyonları kadınlarda daha yüksektir ve bu durum kısmen vücut a ırlı ındaki farklılıklara ba lı olabilir. Bununla birlikte, linezolidin ortalama yarılanma ömrü

erkeklerde ve kadınlarda anlamlı ölçüde farklı olmadığından, kadınlardaki plazma konsantrasyonlarının iyi tolere edildiği bilinen düzeylerin üzerine belirgin artış göstermesi beklenmemektedir ve bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

600 mg'lık tek dozdan sonra ciddi böbrek yetmezliği kreatinin klerensi (< 30 ml/dak.) hastalarının plazmalarındaki linezolidin 2 ana metabolitine maruz kalmada 7-8 birimlik artış olmuştur. Bununla birlikte ana ilacın EAA değerinde bir artış olmamıştır. Linezolidin ana metabolitlerinin hemodiyaliz ile vücuttan bir miktar uzaklaştırılması durumu olsa da normal böbrek fonksiyonu olan veya hafif-orta iddette böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlemlenen ile karşılaştırıldığında 600 mg'lık tek dozdan sonra diyalizi takiben bile metabolitlerin plazma seviyesi hala yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan 24 hastada (21 tanesi düzenli hemodiyalize girmekte) birkaç günlük dozlamadan sonra 2 ana metabolitin pik plazma konsantrasyonları normal böbrek fonksiyonu olan hastada görülenin 10 katıdır. Linezolidin pik plazma seviyeleri etkilenmemiştir.

Bu gözlemlerin klinik anlamlılığı sınırlı güvenilirlik verilerinin varlığından dolayı saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Linezolid, PNU-142300 ve PNU-142586'nin farmakokinetiği, hafif-orta karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf A veya B) hastalarda (n= 7) değerlendirilmiştir. Linezolidin ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalardaki farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte linezolidin enzimatik olmayan metabolizasyonu ile metabolize olmasından dolayı hepatik yetmezliğin metabolizasyonunu anlamlı bir şekilde etkilemesi beklenmez.

Mevcut verilere göre, hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Linezolid, insanlarda neredeyse eşit maruziyet düzeylerinde erkek sıçanların fertilitasını ve üreme performansını azaltmıştır. Cinsel olgunluğa ulaşma hızında hayvanlarda bu etkiler geri döndürülebilir olmuştur. Ancak cinsel olgunlaşma döneminin neredeyse tamamında linezolid uygulanan juvenil hayvanlarda bu etkiler geri döndürülebilmiştir. Erişkin erkek sıçanların testisinde anormal sperm morfolojisi ve epididimiste epitelyum hücre hipertrofisi ve hiperplazisi saptanmıştır. Linezolidin, sıçan spermatozoonlarının olgunlaşmasını etkilediği düşünülmektedir. Testosteron takviyesi, linezolid aracılı fertilitate etkileri üzerinde etki göstermemiştir. 1 ay boyunca uygulama yapılan köpeklerde epididimal hipertrofi gözlenmemiştir ancak prostat, testis ve epididimistaki değişiklikler belirgin olmuştur.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlarda sırasıyla 4 katı veya eşit maruziyet düzeylerinde teratojenik etkiye ilişkin kanıt göstermemiştir. Aynı linezolid konsantrasyonları farelerde maternal toksisiteye yol açmış ve tüm yavruların ölümü dahil embriyo ölümlerinin artması, fetüs vücut ağırlığında azalma ve fare neslinde sternal varyasyonlara normal genetik yatkınlığın artması ile ilişkili olmuştur. Sıçanlarda, beklenen klinik maruziyetlerden düşük maruziyetlerde hafif maternal

toksisite saptanmıştır. Fetüs vücut ağırlığında azalma, sternbra kemikle mesinde azalma, yavru sakalımında azalma ve hafif matürasyon gecikmeleri ekinde görülen hafif fetal toksisiteler belirlenmiştir. Çiftle tiklerinde bu yavrular, fertilitede karılıklı gelen bir azalmayla birlikte, implantasyon öncesi kayıplarda dozla ilgili geri döndürülebilir bir artış kanıtı göstermiştir. Tav anlarda, fetüs vücut ağırlığında azalma yalnızca, EAA'lar temelinde beklenen insan maruziyetinden 0,06 kat düşük maruziyet düzeylerinde maternal toksisite (klinik bulgular, vücut ağırlığı artışı ve yiyecek tüketiminde azalma) varlığında meydana gelmiştir. Bu türün, antibiyotik etkilerine duyarlı olduğu bilinmektedir.

Linezolid ve metabolitleri, emziren sıçanların sütüne geçmektedir ve gözlenen konsantrasyonlar maternal plazmada gözlenenenden yüksek olmuştur.

Linezolid, sıçanlarda ve köpeklerde geri dönüşümlü miyelosupresyona yol açmıştır.

6 ay boyunca oral yolla linezolid uygulanan sıçanlarda, 80 mg/kg/gün dozda siyatik sinirlerinin minimum ila hafif, geri döndürülemez aksonal dejenerasyonu gözlenmiştir; siyatik sinirinin minimum dejenerasyonu ayrıca, 3 aylık ara nekropside I erkekte bu doz düzeyinde gözlenmiştir. Optik sinir dejenerasyonuna ilişkin kanıtların incelenmesi için perfüzyonla sabitlenmiş dokuların hassas morfolojik değerlendirilmesi yapılmıştır. 6 ay doz uygulaması ardından 3 erkek sıçanın 2'sinde minimum ila orta düzeyde optik sinir dejenerasyonu belirlenmiştir ancak bulgunun akut yapısı ve asimmetrik dağılımı nedeniyle ilaçla doğrudan bir ilişki olması şüphelidir. Gözlenen optik sinir dejenerasyonu, ya da sıçanlarda bildirilen spontane unilateral optik sinir dejenerasyonuna mikroskopik olarak benzer bulunmuştur ve yaygın arka plan de iiminin alevlenmesi olabilir.

Tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite konusunda konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik öncesi veriler, bu Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde ele alınanları da dâhil, insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Kısa süreli doz uygulaması ve genotoksisitenin bulunmaması ışığında, karsinogenisite/onkogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat
Sitrik asit anhidroz
Glikoz monohidrat
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Özellikle ağızdaki ilaçlar bir Y yolu olarak L MEX D IV infüzyon çözeltisi ile birlikte verildiğinde, fiziksel geçimsizlikler saptanmıştır: Amfoterisin B, Klorpromazin HCl, Diazepam, Pentamidin isotiyonat, Eritromisin laktobiyonat, Fenitoin sodyum ve Trimetoprim sulfometoksazol. Bunlara ek olarak L MEX D IV

infüzyon çözeltisi, Seftriakson sodyum ile kombine edildi inde kimyasal geçimsizlik görülmü tür.

Birbiri ardına verilecek birkaç ilaç için aynı intravenöz yol kullanılacaksa, bu yol L MEX D IV infüzyon çözeltisi uygulanmadan önce ve sonra, L MEX D ile geçimli bir infüzyon solüsyonu ile yıkanmalıdır.

L MEX D IV infüzyon çözeltisi u solüsyonlar ile geçimlidir:

%5 Dekstroz enjeksiyonu

%0,9 Sodyum klorür enjeksiyonu

Ringer laktat enjeksiyonu

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

25°C altındaki oda sıcaklı ında saklayınız. Donmaktan koruyunuz. L MEX D IV infüzyon çözeltisi zaman içinde sarı bir renk alabilir, ancak potensi olumsuz etkilenmez.

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i

300 cc Tip I renksiz cam flakon, gri teflon kaplamalı tıpa, flipofflu alüminyum kapak ve kullanma talimatı içeren karton kutu.

6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Parenteral ilaç ürünleri, uygulama öncesinde, içinde partiküllü madde varlı ı açısından görsel olarak incelenmelidir ve sadece berrak ve herhangi bir partikül içermeyen solüsyonlar kullanılmalıdır. Kullanılmayan solüsyonlar mutlaka atılmalıdır.

L MEX D IV enfüzyon solüsyonu 30-120 dakika içinde intravenöz infüzyon ekinde uygulanmalıdır.

ntravenöz solüsyonunun içerisine katkı maddeleri ilave etmeyiniz. E er linezolid ile birlikte ba ka ilaçlarda verilecekse, her ilaç önerilen dozda ve uygulama yoluna göre ayrı ayrı verilmelidir.

7. RUHSAT SAH B

KOÇAK FARMA LAÇ VE K MYA SANAY A. .

Ba larba 1, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / stanbul

Tel. : 0 216 492 57 08

Faks : 0 216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

214/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. İLK RUHSAT YENİLENME TARİHİ