

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

L MEX D 600 mg film tablet

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

Etkin madde:

Linezolid 600 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

L MEX D preparatları aşağıda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı suşları tarafından oluşturulan aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. L MEX D'in Gram negatif patojenlere karşı klinik etkinliği yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike değildir. E zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da üphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir.

Vankomisine-dirençli *Enterococcus faecium* enfeksiyonları: Bakteriyeminin etkili olduğu vakalar da dahil olmak üzere.

Nozokomiyal pnömoni: *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar) veya *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç dirençli suşlar [MDRSP] dahil) tarafından oluşturulan.

Deri ve deri yapılarına ait komplike enfeksiyonlar (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil, osteomyelitini etkilemediği): *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar), *Streptococcus pyogenes* veya *Streptococcus agalactiae* tarafından oluşturulan. L MEX D komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında **sadece**, mikrobiyolojik testler ile enfeksiyonun duyarlı Gram pozitif bakterilere bağlı olduğu kanıtlanmamış durumlarda endikedir. L MEX D Gram negatif patojenlere bağlı enfeksiyonlarda etkin değildir. L MEX D, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonları etkilemediği biliniyor veya üpheleniliyor ise sadece başka bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumda kullanılmalıdır. Bu durumda, Gram negatif organizmalara karşı tedavi e zamanlı olarak başlatılmalıdır. L MEX D dekübitüs ülserli hastalarda çalıtılmamıştır.

Deri ve deri yapılarına ait komplike olmayan enfeksiyonlar: *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı suşlar) veya *Streptococcus pyogenes* tarafından oluşturulan.

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 D 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		Dozaj,uygulama yolu ve sıklı ı		Önerilen tedavi süresi (ardı ık günler)
Enfeksiyon*	Pediyatrik hastalar (0-11 ya)**	Yeti kinler ve Gençler (12 ya ve üzeri)		
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
Nozokomiyal 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				
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)				
† L MEX D film kaplı tablet ile oral kullanım				
** 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 L MEX D film kaplı tablet'e geçebilirler.

Uygulama ekli:

Tabletler oral olarak alınır.

Yemeklerle birlikte veya yemeklerden ba ımsız alınabilir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Böbrek yetmezli i:

Doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2 ve Bölüm 4.4).

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 peritonol 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. ve Bölüm 4.4).

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 eması)

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. Bölüm 5.2 ve Bölüm 4.4)

Di er:

Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

L MEX D formülasyonları, linezolide veya bile iminde içerdi i maddelerden birine karşı a ırı duyarlılı ı olan kişilerde 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 serotonin 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” (bakınız 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 nda 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 nda 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 L MEX D 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; hemogloblin 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, hemogloblin 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 gerektiği durumlarda, kan sayımı dikkatli şekilde izlenmeli ve uygun tedavi stratejileri kullanılmalıdır.

Buna ek olarak, linezolid alan hastalarda bağırsıktaki kan sayımından bağımsız şekilde, haftada bir kez tam kan sayımının (hemoglobün düzeyleri, trombosit sayısı ve toplam ile farklılaşan lökosit sayıları) izlenmesi önerilmektedir.

İnsani amaçlı ilaca erken erişim çalışmalarında, önerilen maksimum 28 günlük tedaviden daha uzun süre linezolid alan hastalarda ciddi anemi insidansı daha yüksek bildirilmiştir. Bu hastalarda daha sık olarak kan transfüzyonu gerekmektedir. 28 günden daha uzun linezolid tedavisi alan hastalarda daha fazla olgu meydana gelmesiyle birlikte, kan transfüzyonu gerektiren anemi olguları pazarlama sonrası dönemde de bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde sideroblastik anemi olguları bildirilmiştir. Bağırsık zamanı bilinen durumlarda, hastaların çoğu 28 günden fazla linezolid tedavisi almıştır. Hastaların büyük bölümü, anemileri için tedavi uygulanmasın veya uygulanmasın, linezolidin sonlandırılmasının ardından tamamen veya kısmen iyileşmiştir.

Klinik bir çalışmada kateter ili kili Gram pozitif kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı dengesizliği

İntravasküler kateterle ili kili ciddi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan; linezolidi vankomisin/dikloksasilin / oksasilin ile karşılaştıran açık etiketli çalışmada, linezolid ile tedavi edilen hastalarda daha fazla mortalite görülmüştür [78/363 (%21,5)'e oranla 58/363 (%16,0)]. Mortalite oranını etkileyen başlıca faktör, bağırsıktaki Gram pozitif enfeksiyon durumuydu. Mortalite oranları, sadece Gram pozitif organizmaların (Odds oranı 0,96; % 95 güven aralığı: 0,58-1,59) neden olduğu enfeksiyonlu hastalarda benzer olmuştur, ancak bağırsıkta Gram pozitif dışında herhangi bir patojeni olan veya hiç patojen saptanmamış olan (Odds oranı 2,48; % 95 güven aralığı: 1.38-4.46) linezolid tedavi grubundaki hastalarda belirgin ölçüde (p=0,0162) daha fazla bildirilmiştir. En büyük dengesizlik tedavi sırasında ve ilacın kesilmesini takiben 7 gün içinde olmuştur. Çalışma sırasında Gram negatif patojenlerin edinilmesi ve Gram negatif patojenler ve polimikrobiyal enfeksiyonların neden olduğu ölüm, linezolid grubundaki hastalarda daha fazla görülmüştür. Bundan dolayı, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, L MEX D Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların etkili olduğu biliniyor veya üpheleniliyor ise, sadece başka bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1). Bu durumda, Gram negatif organizmalara karşı tedavi etkin ve zamanlı olarak başlatılmalıdır.

L MEX D'in Gram negatif patojenlere karşı klinik etkinliği yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike değildir. Etkin ve zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da üphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir (bkz. Bölüm 4.1).

Antibiyotik ili kili ishal ve kolit

Clostridium difficile ile ili kili diyare (CDAD), linezolid dahil çoğu antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmiştir ve hafif dereceli diyareden fatal kolite kadar deşikenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, *C. Difficile*'nin ağızı çoğalmasını sağlayacak şekilde kolonun normal florasını deşiktirmektedir.

C.difficile, CDAD'ya neden olan A ve B toksinleri üretir. *C.difficile*'in ağızı toksin üreten suşları, artmış morbidite ve mortaliteye sebep olur; bu enfeksiyonlar antimikrobiyal terapiye refrakter olabilirler ve hastalar kolektomiye gereksinim duyabilirler. Antibiyotik kullanımı sonrası diyare gelişen tüm hastalarda CDAD olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. CDAD'nın antibakteriyel

ajanların verili inden 2 ay sonra ortaya çıktı 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 hissi 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 veya optik nöropati olu ması durumunda, L MEX D 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 görmeye yeni bozukluk belirtileri rapor edilen tüm hastalarda görme fonksiyonu izlenmelidir.

Güncel olarak veya yakın zamanda tüberküloz tedavisi için antimikrobiyal ilaçlar alan hastalarda linezolid kullanıldı ında 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 nadiren 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 inhibitörüdür; bununla birlikte, bakteriyel tedavi için kullanılan dozlarda herhangi bir anti-depresif etki göstermez. MAO inhibisyonu açısından risk olu turabilen altta yatan hastalı ı ve/veya e zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandı ında 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 koşullar altında linezolid kullanımını önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

Linezolid (geri dönüşümlü non selektif MAO inhibitörü) tedavisi ile birlikte insülin veya oral hipoglisemik ajan alan diabetes mellitusu olan hastalarda pazarlama sonrası semptomatik hipoglisemi rapor edilmiştir. Bazı MAO inhibitörleri insülin veya hipoglisemik ajan kullanan diyabet hastalarında hipoglisemik epizod ile ilişkilendirilmiştir. Linezolid ve hipoglisemi arasında ilişki belirlenmemiş olsa da diyabet hastaları linezolid kullanırken potansiyel hipoglisemik reaksiyon riskine karşı dikkatli olmalıdır. Hipoglisemi ortaya çıkarsa insülin veya oral hipoglisemik ajan dozunun düşürülmesi ya da insülin, oral hipoglisemik ajan veya linezolid tedavisinin durdurulması gerekebilir.

Serotonin sendromu

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanların linezolid ile birlikte alınmasıyla ilişkilili olarak serotonin sendromu rapor edilmiştir. Bu yüzden çok gerekli olmadıkça linezolid ve serotonerjik ajanların birlikte kullanımı kontrendikedir.

L MEX D ve serotonerjik ajanların birlikte alınması klinik olarak uygun olduğu durumda, hastalar, kognitif fonksiyon bozukluğu, hiperpireksi, hiperrefleksi ve koordinasyon bozukluğu gibi serotonin sendromu bulgu ve belirtileri bakımından yakinen izlenmelidir. Bulgu ve belirtilerin ortaya çıktığı durumlarda, ilaçlardan birinin veya her ikisinin de kesilmesi düşünülmelidir. Serotonerjik ajanın birlikte alınmasına son verildiyse, kesilme belirtileri gözlemlenebilir.

Salıklı gönüllülerde, linezolidin rifampinle beraber verilmesi sonucu linezolidin C_{max} de erinde %21 azalma ve EAA de erinde %32 azalma gözlenmiştir. Bu etkileşimin 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 çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Antibiyotik kullanımı zaman zaman üşheli olmayan organizmaların ağırlı çoğalmasına neden olur. Örneğin klinik çalışmaları sırasında, önerilen linezolid dozunun alan hastaların yaklaşık %3'ünde ilaçla ilişkilili kandidiyazis meydana gelmiştir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşması durumunda uygun önlemler alınmalıdır.

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

Özel popülasyonlar

Linezolid, ağırlı böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalı ve yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla kabul edilmesi durumunda verilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2)

Linezolidin, ağırlı karaciğer yetmezliği olan hastalara yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla olması durumunda verilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama ekli ve

5.2 Farmakokinetik Özellikler)

Fertilite bozuklu u

Linezolid, insanlarda beklenene yakla ık olarak e it düzeyde maruz kalan yeti kin erkek sıçanlarda geri döndürülebilir ekilde fertiliteyi azalttı ve anormal sperm morfolojisine neden olmu tur; linezolidin erkek bireylerde üreme sistemi üzerindeki olası etkileri bilinmemektedir (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 gangreni olan hastaları içermemi tir. Bu nedenle, bu durumların tedavisinde linezolidin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır.

4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekileri

Yüksek Kan Basıncı Olu turabilen Potansiyel Etkile imler:

Normal kan basıncına sahip sa lıklı gönüllülerde linezolid, psödoefedrin ve fenilpropanolamin hidroklorürün sebep oldu u kan basıncındaki yükselmeyi arttırmı tır. Linezolidin psödoefedrin veya fenilpropanolamin ile beraber uygulanması sonucunda, sistolik kan basıncında ortalama 30-40 mmHg artı gözlemlenmi tir (kar ıla tırma için, bu de er tek ba ına linezolid kullanımında 11-15 mmHg, psödoefedrin veya fenilpropanolamin tek ba ına kullanıldı ında 14-18 mmHg ve plasebo ile 8-11 mmHg olmu tur). Benzeri çalı malar hipertansif hastalarda yürütülmemi tir. Dopaminerjik ajanlar dahil vazokonstrüktif etkisi olan ajanların ba langıç dozları dü ük tutulmalı ve istenen cevap elde edilene kadar dikkatle titre edilmelidir.

Olası serotonerjik etkile imler

Sa lıklı gönüllülerde dekstromethorfan ile ilaç-ilaç etkile im çalı ması yapılmı tır. Gönüllülere linezolid ile beraber veya tek ba ına dekstromethorfan (4 saat aralıklarla 2 kez 20 mg doz) verilmi tir. Linezolid ve dekstromethorfan alan normal gönüllülerin serotonin sendromu etkileri (konfüzyon, deliryum, huzursuzluk, tremor, kızarma, terleme, hiperpireksi) görülmemi tir.

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

Linezolidin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanlarla birlikte klinik kullanımı sırasında, serotonin sendromu olguları bildirilmi tir. Bu nedenle, e zamanlı uygulama kontrendike oldu unda (bkz. bölüm 4.3), linezolid ve serotonerjik ajanlarla tedavinin ya amsal önem ta ıdı ı hastalara yönelik tedavi bölüm 4.4 'te açıklanmaktadır.

Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlar

Linezolid 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 etkile imi beklenmemektedir.

Rifampisin

Rifampisin'in linezolid farmakokineti i üzerindeki etkisi, 16 sa lıklı gönüllü erkekte 2.5 gün

süreyle, günde iki kez 600 mg linezolid; 8 gün süreyle, günde bir kez 600 mg rifampin verilerek çalı ılmı tır. Rifampin, linezolidin Cmaks de erini ortalama % 21 (%90 CI, 15,27), EAA de erini ortalama %32 (%90 CI, 27,37) dü ürmü tür. Bu etkile imin mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir.

Aztreonam

L MEX D ve aztreonam birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri de i mez.

Gentamisin

L MEX D ve gentamisin birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri de i mez.

Monoamin oksidaz inhibisyonu

L MEX D monoamin oksidazın geri dönü ümlü, seçici olmayan inhibitörüdür. Bu nedenle adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkile me potansiyeli vardır. MAO inhibisyonu açısından risk olu turabilen altta yatan hastalı ı ve/veya e zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandı ında 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.

Adrenerjik ajanlar

L MEX D kullanan bazı bireylerde, indirekt etkili sempatomimetik ajanlara, vazopressör veya dopaminerjik ajanlara verilen cevaplarda geri dönü ümlü bir artı olu abilir. Dopamin veya adrenalin gibi adrenerjik ajanların ba langıç dozları dü ük tutulmalı ve istenen cevap elde edene kadar titre edilmelidir.

Tiramin açısından zengin gıdalarla kullanım

Linezolid ve 100 mg'den dü ük tiramin alan olgularda önemli düzeyde bir pressör yanıt gözlenmemi tir. Bu durum, tiramin içeri i yüksek yiyecek ve içeceklerin (örn. eski peynir, maya ekstraktları, distile edilmemi alkollü içecekler ve soya sosu gibi fermente soya fasülyesi ürünlerinin) a ırı miktarda tüketiminden kaçınılması gerekti ini göstermektedir.

Varfarin

Kararlı durumda linezolid tedavisine varfarin eklendi inde, e zamanlı uygulamayla ortalama maksimum INR'de %10'luk azalmayla birlikte EAA INR'de %5'lik azalma meydana gelmi tir. Varfarin ve linezolid alan hastalara ait veriler, bu bulguların, varsa klinik anlamlılı nı de erlendirmek için yetersizdir.

L MEX D ile birlikte tramadol kullanıldı ında nöbet riski artar.

Miyolosüpresan di er ilaçlarla birlikte kullanıldı ında miyolosüpresyon olu turma riski artar.

İlaç-laboratuvar testi etkile imleri

Bugüne kadar bildirilmi ilaç-laboratuvar testi etkile imi yoktur.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Böbrek/Karaci er yetmezli i:

Herhangi bir etkile im çalı ması tespit edilmemi tir.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkile im çalı ması tespit edilmemi tir.

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 ilişkin sınırlı veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz bölüm 5.3). Linezolid, kullanımının sağlayacağı potansiyel fayda teorik riske göre açıkça daha fazla değilse hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bulunmaktadır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılmış olan çalışmalarda linezolid ve metabolitlerinin süte geçtiği göstermektedir. Buna göre uygulama öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları linezolidin fertilitenin azalmasına neden olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımındaki etkiler

Linezolidin araç ve makine kullanımına etkisi değerlendirilmemiştir. Linezolid alan hastalarda baş dönmesi veya görsel bozukluk belirtileri (bkz. bölüm 4.4. ile Bölüm 4.8.'de tarif edildiği gibi) muhtemel olduğundan, bu belirtiler ortaya çıktığında araç ve makine kullanmalarını gerektiği hususunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tabloda listelenen advers reaksiyonlar sıklıkları ile birlikte, 2000'den fazla erişkin hastanın 28 güne kadar tavsiye edilen linezolid dozlarını kullandığı klinik çalışmalardan elde edilen tüm nedensellik verilerine dayanmaktadır.

En yaygın olarak bildirilmiş olan advers reaksiyonlar; diyare (%8,4), baş ağrısı (% 6,5), bulantı (% 6,3) ve kusma (%4) olmuştur.

Tedavinin durdurulmasını gerektirecek ilaç ile ilgili çok yaygın olarak kaydedilmiş istenmeyen etkiler; baş ağrısı, diyare, bulantı ve kusmadır. Yaklaşık % 3 hastada ilaç ile ilgili istenmeyen bu etkiler olmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); 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 ilişkili kolit (pseudomembranöz kolit dahil)*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi*†

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

Seyrek: Pansitopeni*

Bilinmiyor: Miyelosüpresyon*, sideroblastik anemi*

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anaflaksi

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**, periferel nöropati*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme*

Seyrek: Görme alanı bozuklu u*

Bilinmiyor: Optik nöropati*, optik nörit*, görü kaybı*, görü keskinli inde 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 hastalıklar

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 bozuklu u.

Seyrek: Di te yüzeysel renk de i ikli i

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Anormal karaci er fonksiyon testleri AST, ALT ve alkalın fosfataz artı ı

Yaygın olmayan: Toplam bilirubinde artı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ka ıntı, döküntü

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 bozuklukları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar

Yaygın: Ateşi, bölgesel ağrı

Yaygın olmayan: Titreme, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde ağrı, artmış susuzluk

Ara tırmalar

Biyokimya

Yaygın: LDH, BUN, kreatin kinaz, lipaz, amilaz veya tokluk glukozunda artışı. 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.

*Bakınız bölüm 4.4

** Bakınız bölüm 4.3 ve 4.5

†28 güne kadar linezolidin kullanıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların % 2'sinden daha azında anemi rapor edilmiştir. Yaşamı tehdit eden enfeksiyon ve beraberinde diğer morbiditelerin bulunduğu hastaların dahil edildiği insani amaçlı ilaca erken erişim programında, 28 gün veya daha az bir süre linezolid kullanan hastalarda anemi gelişen vakalar %2,5 (33/1326) olmuştur; karşılaştırmalı olarak 28 günden fazla linezolid kullanan hastalarda bu değer %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) olmuştur.

L MEX D ile ağrıdaki istenmeyen etkilerin izole durumlarda ciddi olabileceği düşünülmüştür: lokalize karın ağrısı, geçici iskemik atak, hipertansiyon.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Pediyatrik Popülasyon

500'den fazla pediyatrik hasta (doğumdan 17 yaşa kadar) baz alınarak elde edilen güvenilirlik verileri linezolidin pediyatrik hastalarda yetişkin hastalardan farklı bir güvenlik profilinin olduğunu göstermemektedir.

Üşheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üşheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. 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 (TUFAM)'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 yaklaşık %30'u vücuttan uzakla tırılmı tır. Linezolidin periton diyalizi veya hemoperfüzyonla vücuttan atılmasına dair veri yoktur. Linezolidin 2 ana metaboliti de bir dereceye kadar hemodiyaliz ile vücuttan uzakla tırılır.

Toksosite 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 ilevi için mutlaka gerekli bir komponent olan fonksiyonel 70S ba langıç kompleksinin olu masını önler.

Linezolidin *Staphylococcus aureus* için postantibiyotik etkisi (PAE) yaklaşık 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 1 linezolid plazma seviyesine ula ma zamanıdır.

Kesme noktaları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından olu turulan minimum inhibitör konsantrasyon (M K) kesme noktaları stafilokoklar 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 (nozokomiyal 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 8saatte bir) ve vankomisin (10-15 mg/kg her 6-24 saatte bir) etkilili i kar ıla tırılmı tır. 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 gerçekte 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} yakla ık %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 meninkleri 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 ını göstermektedir.

Biyotransformasyon

Linezolid primer olarak morfolin halkasının oksidasyonu yoluyla metabolize olur ve esas olarak iki inaktif açık halkalı karboksilik asit metabolitleri olu ur; aminoetoksiasetik asit metaboliti

(PNU-142300) ve hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586). Hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586) en etkili insan metaboliti olup enzimatik ilemetilme yoluyla inandırılmaktadır. Aminoetoksiasetik asit metaboliti (PNU-142300) daha azdır. Başka minör inaktif metabolitler de karakterize edilmiştir.

Eliminasyon

Linezolidin böbrek dışı klerensi, total klerensin yaklaşık %65'ini oluşturur.

Linezolidin artan dozu ile klerenste düşük derecede lineer olmama hali gözlenmiştir. Bunun gözükme nedeni yüksek linezolid konsantrasyonlarında böbrek ve böbrek dışı klerensin düşük olmasıdır. Fakat klerens farkı küçük ve görünen eliminasyon yarılanma ömrüne yansımamaktadır.

Kararlı plazma düzeylerinde dozun yaklaşık %30'u linezolid, %40'ı PNU-142586, %10'u PNU-142300 olarak idrarda atılır. Linezolidin böbrek klerensi düşüktür (ortalama 40 mL/dk) ve net tübüler reabsorpsiyonu düşündürür. Dışkıda hiç linezolid bulunmazken, dozun yaklaşık %6'sı PNU-142586 ve %3'ü PNU-142300 ekinde dışkıda bulunur. Linezolidin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

Dozrusallık/dozrusal olmayan durum

Linezolid dozu yükseldikçe, klerenste düşük düzeyde dozrusal olmayan bir durum gözlenir. Bu durumun, yüksek linezolid dozlarında böbrek ve böbrek dışı klerens düzeylerinin daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber klerensteki fark düşüktür ve eliminasyon yarı-ömrüne yansımamaktadır.

Linezolidin tek veya çoklu oral ve intravenöz dozlarından sonra ortalama farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Yeti kilerde Linezolidin Farmakokinetik Parametrelerinin Ortalaması (Standart Deviasyon)						
Linezolid dozları	C_{maks} µg/mL	C_{min} µg/mL	T_{maks} saat	EAA* µg 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 bir	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (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 65 yaş ve üstü hastalarda belirgin olarak etkilenmez. Bu nedenle 65 yaş hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) linezolid kullanımının güvenliliği ve etkililiği ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu yüzden bu yaş grubunda kullanılması önerilmez. Güvenli ve etkili dozaj önerilerini belirlemek için bazı çalışmalar yapılmalıdır. Farmakokinetik çalışmalara göre çocuklarda (1 hafta-12 yaş) tek doz veya çoklu dozdan sonra linezolid klerensi (kg vücut ağırlığı temelinde) pediyatrik hastalarda yetkinlere nazaran daha büyüktür. Fakat yaş ilerledikçe azalır.

1 haftalık ila 12 yaşındaki çocuklarda günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg uygulama, erişkinlerde günde iki kez 600 mg ile sağlanana yakın maruziyet olur.

1 haftalık ya da daha uzun süreli tedavilerde, linezolidin sistemik klirensi (kg vücut ağırlığı temelinde) 1. haftanın ilk haftasında hızlı şekilde artar. Bu nedenle, günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg verilen tedavilerde sistemik maruziyet, dozdan sonraki ilk gün en fazla olacaktır. Bununla birlikte, söz konusu zamanda klirensin de hızlı şekilde artması nedeniyle, 1. haftanın ilk haftasında bu doz rejimiyle birikim olması beklenmez.

Adolesanlarda (12 ila 17 yaş) linezolidin farmakokinetik özellikleri, 600 mg ardından erişkinlerdekine benzerdir. Bu nedenle, günlük olarak 12 saatte bir 600 mg uygulanan adolesanlarda aynı dozaj alan erişkinlerde gözlenen benzer maruziyet olacaktır.

12 saatte bir veya 8 saatte bir 10 mg/kg linezolid uygulanan ventriküloperitoneal katları olan pediyatrik hastalarda, linezolidin tekli veya çoklu doz uygulaması ardından beyin omurilik sıvısında (BOS) deki linezolid konsantrasyonları gözlenmemiştir. Terapötik konsantrasyonlar BOS'ta tutarlı şekilde elde edilmemiştir veya korunmamıştır. Bu nedenle, santral sinir sistemi enfeksiyonları olan pediyatrik hastaların ampirik tedavisinde linezolid kullanılması önerilmemektedir.

Kadın hastalar:

Kadınlarda dağılım hacmi, erkeklere göre biraz daha düşüktür ve ortalama klirens, vücut ağırlığı için düzeltme yapıldığında yaklaşık %20 azalır. Plazma konsantrasyonları kadınlarda daha yüksektir ve bu durum kısmen vücut ağırlığındaki farklılıklara bağlı 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 olur. Bununla birlikte ana ilacın EAA değerinde bir artış olmamıştır. Linezolidin ana metabolitlerinin hemodiyaliz ile vücuttan bir miktar uzaklaştırılması 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 yetmezli i olan 24 hastada (21 tanesi düzenli hemodiyalize girmekte) birkaç günlük dozlamadan sonra 2 ana metabolitin pik plazma konsantrasyonları normal böbrek fonksiyonu olan hastada görünenin 10 katıdır. Linezolidin pik plazma seviyeleri etkilenmemi tir.

Bu gözlemlerin klinik anlamlılı ı sınırlı güvenlilik verilerinin varlı ından dolayı saptanmamı tir.

Karaci er yetmezli i:

Linezolid PNU-142300 ve PNU-142586' nın farmakokineti i, hafif-orta iddette karaci er yetmezli i olan (Child-Pugh Sınıf A veya B) hastalarda (n=7) de i mez. Linezolidin ciddi karaci er yetmezli i (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalardaki farmakokineti i de erlendirilmemi tir. Bununla birlikte linezolidin enzimatik olmayan i lemler ile metabolize olmasından dolayı hepatik yetmezli in metabolizasyonunu anlamlı bir ekilde de i tirmesi beklenmez.

Mevcut verilere göre, hafif-orta karaci er yetmezli i olan hastalarda doz ayarlanması önerilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Linezolid, insanlarda beklenene neredeyse e it maruziyet düzeylerinde erkek sıçanların fertilitelerini ve üreme performansını azalttı. Cinsel olgunlu a ulaşma hayvanlarda bu etkiler geri döndürülebilir olmu tur. Ancak cinsel olgunlaşma döneminin neredeyse tamamında linezolid uygulanan juvenil hayvanlarda bu etkiler geri döndürülemedi. Eri kin erkek sıçanların testisinde anormal sperm morfolojisi ve epididimiste epitel hücre hipertrofisi ve hiperplazisi saptandı. Linezolidin, sıçan spermatozoonlarının olgunlaşmasını etkiledi i dü ünülmektedir. Testosteron takviyesi, linezolid aracılı fertilitate etkileri üzerinde etki göstermedi. 1 ay boyunca uygulama yapılan köpeklerde epididimal hipertrofi gözlenmedi ancak prostat, testis ve epididimide a ırlıklarındaki de i imler belirgin olmu tur.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlarda sırasıyla 4 katı veya e it maruziyet düzeylerinde teratojenik etkiye ili kin kanıt göstermedi. Aynı linezolid konsantrasyonları farelerde maternal toksisiteye yol açtı ve tüm yavruların ölümü dahil embriyo ölümlerinin artması, fetüs vücut a ırlığı azalma ve fare neslinde sternal varyasyonlara normal genetik yatkınlılı ın artması ile ili kili olmu tur. Sıçanlarda, beklenen klinik maruziyetlerden dü ük maruziyetlerde hafif maternal toksisite saptandı. Fetüs vücut a ırlığı azalma, sternebra kemikle mesinde azalma, yavru sakalımında azalma ve hafif maturasyon gecikmeleri eklende görülen hafif fetal toksisiteler belirlendi. Çiftle tiklerinde bu yavrular, fertilitede kar ılık gelen bir azalmayla birlikte, implantasyon öncesi kayıplarda dozla ili kili geri döndürülebilir bir artı kanıt gösterdi. Tav anlarda, fetüs vücut a ırlığı azalma yalnızca, EAA'lar temelinde beklenen insan maruziyetinden 0,06 kat dü ük maruziyet düzeylerinde maternal toksisite (klinik bulgular, vücut a ırlığı artı ında ve yiyecek tüketiminde azalma) varlı ında meydana gelmi tir. Bu türün, antibiyoti in etkilerine duyarlı oldu u bilinmektedir.

Linezolid ve metabolitleri, emziren sıçanların sütüne geçmektedir ve gözlenen konsantrasyonlar maternal plazmada gözlenenden yüksek olmu tur.

Linezolid, sıçanlarda ve köpeklerde geri döndürülebilir miyelosupresyona yol açtı. tir.

6 ay boyunca oral yolla linezolid uygulanan sıçanlarda, 80 mg/kg/gün dozda siyatik sinirlerinin minimum ila hafif, geri döndürülemez aksonal dejenerasyonu gözlenmi tir; siyatik sinirinin minimum dejenerasyonu ayrıca, 3 aylık ara nekropside 1 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 asimetrik dağılımı nedeniyle ilaçla doğrudan bir ilişki olması ümitsizdir. Gözlenen optik sinir dejenerasyonu, yaılan sıçanlarda bildirilen spontane unilateral optik sinir dejenerasyonuna mikroskobik olarak benzer bulunmuştur ve yaygın arka plan değişikliklerinin alevlenmesi olabilir.

Tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite konusunda konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik öncesi veriler, bu Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde ele alınanlarda olduğu gibi, insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Standart çalışma serilerinde kısa süreli doz uygulaması ve genotoksisitenin bulunmaması dışında, karsinogenisite / onkogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102
Mısır nişastası
Povidon k-30
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Hidroksi propil metil selüloz
Makrogol 6000
Dibütil ftalat
Talk
Titanium dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polivinil klorür (PVC) / folyo blister ambalaj içerisinde.
2 ve 10 tabletlik ambalajlarda sunulur.

6.6. Beheri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma ilaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. Kuşçu Sok. No:23
Bağcılar / İstanbul
Tel: (0212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

201/402

9. LK RUHSAT TARİH /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 14.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ