

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİZOLİD® 600 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Linezolid 600.0 mg

Yardımcı maddeler:

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız”

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZİZOLİD® preparatları aşağıda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı suşları tarafından oluşturulan aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. ZİZOLİD®’in Gram negatif patojenlere karşı klinik etkinliği yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike değildir. Eş zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da şüphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir.

- **Vankomisine-dirençli *Enterococcus faecium* enfeksiyonları:** Bakteriyeminin eşlik ettiği 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, osteomyelitin eşlik etmediği):** *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar), *Streptococcus pyogenes* veya *Streptococcus agalactiae* tarafından oluşturulan. ZİZOLİD® komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında **sadece**, mikrobiyolojik testler ile enfeksiyonun duyarlı Gram pozitif bakterilere bağlı olduğu kanıtlandığı durumlarda endikedir. ZİZOLİD® Gram negatif patojenlere bağlı enfeksiyonlarda etkin değildir. ZİZOLİD®, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonlar eşlik ettiği biliniyor veya şüpheleniliyor ise sadece başka bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumda kullanılmalıdır. Bu durumda, Gram negatif

organizmalara karşı tedavi eşzamanlı olarak başlatılmalıdır. Linezolid dekübitus ülserli hastalarda çalışılmamıştır.

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

- **Toplumdan edinilmiş pnömoni:** Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar da dahil olmak üzere *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç dirençli suşlar [MDRSP] dahil) veya *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı suşlar) tarafından oluşturulan.

MDRSP aşağıda belirtilen antibiyotiklerin iki ya da daha fazlasına dirençli suşları belirtmektedir: penisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Enfeksiyonların tedavisi için, ZİZOLİD® formülasyonlarının önerilen dozajları aşağıdaki tabloda verilmiştir. ZİZOLİD® dozları 12 saatte bir uygulanır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu olan erişkin hastalar 12 saatte bir ZİZOLİD® 600 mg ile tedavi edilmelidir.

| ZİZOLİD® için dozaj şeması | | | |
|--|--|--|------------------------|
| | Dozaj ve uygulama yolu | | Önerilen tedavi süresi |
| Enfeksiyon* | Pediyatrik hastalar (0-11 yaş)** | Yetişkinler ve Gençler (12-18 yaş arası) | |
| Bakteriyeminin eşlik ettiği 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 eşlik ettiği vakalar da dahil olmak üzere toplumdan edinilmiş pnömoni | | | |
| Deri ve deri yapılarına ait komplike olmayan enfeksiyonlar | < 5 yaş: 8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral [†] 5-11 yaş: 12 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral [†] | Yetişkinlerde: 12 saatte bir 400 mg oral [†] Gençlerde: 12 saatte bir 600 mg oral [†] | 10-14 gün |
| *Belirtilen patojenler sonucu oluşan (bkz. Bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar) | | | |
| [†] ZİZOLİD film kaplı tablet ile oral kullanım | | | |
| **7 günden küçük prematüre (gebelik süresi < 34 hafta) yeni doğanlarda tedaviye 12 saatte bir 10 mg/kg ile başlanmalıdır. Klinik cevap yetersizliğinde 8 saatte 10 mg/kg dozuna çıkılması değerlendirilmelidir. Tüm yeni doğanlarda, doğumun 7. gününden itibaren doz 8 saatte bir 10 mg/kg olmalıdır. | | | |

Kontrollü klinik çalışmalarda, tüm enfeksiyonlar için tedavi protokolünde tanımlanan süre 7 - 28 gündür. Toplam tedavi süresi, tedavi eden klinisyen tarafından enfeksiyonun yerine, şiddetine ve hastanın klinik cevabına göre belirlenmiştir.

İntravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçildiğinde doz ayarlaması gerekli değildir. ZİZOLİD® infüzyon çözeltisi ile tedaviye başlanan hastalar, klinik olarak gerekli olduğu zaman, klinisyenin takdirine bağlı olarak ZİZOLİD® film tablet'e geçebilirler.

Uygulama şekli:

Tabletler oral olarak alınır.

Yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İleri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk): Doz ayarlamasına gerek yoktur. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, klinik önemi bilinmemekle beraber, ZİZOLİD®'in iki primer metabolitine maruz kalma miktarının (10 katına kadar) artması nedeniyle, ZİZOLİD®, bu tip hastalarda sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır.

Hemodiyaliz tedavisinin ilk üç saatinde ZİZOLİD® dozunun yaklaşık %30'u uzaklaştırıldığı için, bu tedaviyi gören hastalarda ZİZOLİD®, diyaliz işleminden sonra kullanılmalıdır. ZİZOLİD®'in primer metabolitleri hemodiyalizle bir miktar uzaklaştırılsa da, ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz sonrasında bu metabolitlerin plazma konsantrasyonları, normal böbrek fonksiyonu veya orta dereceye kadar böbrek yetmezliği olan hastalara oranla çok daha yüksektir. Sonuç olarak, diyaliz tedavisi gören ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda, ZİZOLİD® sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır.

Bugüne kadar, böbrek yetmezliği için sürekli ayakta peritoneal diyaliz (CAPD) ya da alternatif tedavi gören hastalarda Linezolid kullanımına dair bir bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, sınırlı klinik veri bulunmaktadır ve sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse ZİZOLİD® kullanılması önerilmektedir (bkz. 5.2.Farmakokinetik özellikleri; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

ZİZOLİD® dozu pediyatrik hastalarda yaş ve vücut ağırlığına göre belirlenir (bkz bölüm 4.2 Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi, ZİZOLİD® için dozaj şeması)

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. 5.2.Farmakokinetik özellikleri; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Diğer:

Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZİZOLİD® formülasyonları, linezolidde veya bileşiminde içerdiği maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri:

ZİZOLİD®, halen monoamin oksidaz A veya B'yi inhibe eden ilaçlarla (ör: fenelzin, izokarboksazid) tedavi gören veya iki hafta öncesine kadar kullanmış olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Yüksek Kan Basıncı Oluşturabilen Potansiyel Etkileşimler:

Hastanın kan basıncı takip edilmediği takdirde, kontrol altına alınmamış hipertansiyonda, feokromasitomada, tirotoksikozisde ve/veya belirtilen ilaçları kullanan hastalarda ZİZOLİD® kullanılmamalıdır: Direkt veya indirekt sempatomimetik etki gösteren ajanlar (ör: psödoefedrin, fenilpropanolamin), vasopressör ajanlar (ör: epinefrin, norepinefrin), dopaminerjik ajanlar (ör: dopamin, dobutamin) (bakınız 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Potansiyel Serotonerjik Etkileşimler:

Hastalarda serotonin sendromu bulgu ve/veya belirtilerinin dikkatli takip edilmediği hallerde karsinoid sendromu olan ve/veya belirtilen ilaçları kullanan hastalarda ZİZOLİD® kullanılmamalıdır: Serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin 5HT-1 reseptör agonistleri (triptanlar), meperidin veya buspiron (bakınız 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Linezolid alan hastalarda geri dönüşümlü miyelosüpresyon (anemi, lökopeni, pansitopeni ve trombositopeni dahil) rapor edilmiştir. Takip edilmiş vakalarda, etkilenen hematolojik parametreler, linezolid tedavisi bırakıldığında tedavi öncesi değerlere doğru yükselmiştir. Tam kan sayımı, ZİZOLİD® alan hastalarda, özellikle iki haftadan daha uzun süreyle kullananlarda, daha önceden miyelosüpresyonu olanlarda, birlikte miyelosüpresyon yapan başka ilaç alanlarda, kronik enfeksiyon için daha önce veya birlikte antibiyotik tedavisi alanlarda, haftada bir izlenmelidir. Miyelosüpresyon gelişen veya şiddeti artan hastalarda ZİZOLİD® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

İntravasküler kateterle ilişkili 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, başlangıçtaki 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 başlangıçta 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, ZİZOLİD® Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların eşlik ettiği biliniyor veya şüpheleniliyor ise, sadece başka bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar). Bu durumda, Gram negatif organizmalara karşı tedavi eşzamanlı olarak başlatılmalıdır.

ZİZOLİD®'in Gram negatif patojenlere karşı klinik etkinliği yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike değildir. Eş zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da şüphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir (bkz. Bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar).

Antibakteriyel ajanların (linezolid dahil) hemen hepsiyle, ciddiyeti hafiften, yaşamı tehdit eden dereceye kadar değişebilen psödomembranöz kolit rapor edilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir antibakteriyel ajanın uygulamasını takiben diyare ortaya çıkan hastalarda, bu tanı göz önünde bulundurulmalıdır. *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD), linezolid dahil çoğu antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmiştir ve hafif dereceli diyareden fatal kolite kadar değişkenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, *C. Difficile*'nin aşırı çoğalmasını sağlayacak şekilde kolonun normal florasını değiştirmektedir.

C.difficile, CDAD'ya neden olan A ve B toksinleri üretir. *C.difficile*'in aşırı 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 verilisinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

CDAD teşhisi konduktan sonra, uygun tedavi yöntemlerine başlanmalıdır. 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 karşı klinik olarak etkili antibakteriyel ajan ile tedavi dikkate alınmalıdır.

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati ve optik nöropati rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğu önerilen en uzun tedavi süresi olan 28 günden daha fazla süreyle tedavi gören hastalardır. Görme kaybına neden olan optik nöropati durumunda, hastalar önerilen maksimum tedavi süresinden daha uzun periyodlarla tedavi edilmiştir. Özellikle 28 günden uzun süre linezolid kullanan hastalarda, periferik ve optik nöropati vakaları bildirilmiştir. Periferik ya da optik nöropati geliştiği durumlarda, potansiyel riskler göz önünde bulundurularak ZİZOLİD® kullanımına devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

Görüş keskinliğinde değişiklikler, görüşte renk değişiklikleri, bulanık görme veya görme alanı bozukluğu gibi görüş bozukluğu belirtileri ortaya çıkarsa, derhal bir oftalmik inceleme yapılması önerilir. Uzun süreyle (3 ay veya daha fazla) ZİZOLİD® alan tüm hastalarda ve ZİZOLİD® tedavisinin uzunluğuna bakmaksızın görmede yeni bozukluk belirtileri rapor edilen tüm hastalarda görme fonksiyonu izlenmelidir.

Linezolid kullanımı ile laktik asidoz rapor edilmiştir. ZİZOLİD® alan hastalarda rekürren bulantı veya kusma, açıklanamayan asidoz veya düşük bikarbonat düzeyi gelişirse, hastalar derhal tıbbi gözlem altına alınmalıdır.

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda nadiren konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Bunların çoğunda, nöbet hikayesi veya nöbet oluşturacak risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanların linezolid ile birlikte alınmasıyla ilişkili olarak serotonin sendromu rapor edilmiştir.

ZİZOLİD® 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.

Sağlıklı gönüllülerde, linezolidin rifampinle beraber verilmesi sonucu linezolidin Cmax değerinde %21 azalma ve AUC değerinde %32 azalma gözlenmiştir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Antibiyotiklerin kullanımı duyarlı olmayan organizmaların aşırı miktarda çoğalmasına neden olabilir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşursa, uygun önlemler alınmalıdır.

ZİZOLİD®, kontrol edilmemiş hipertansiyonu, feokromositoması, karsinoid sendromu veya tedavi edilmemiş hipertiroidizmi olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Normal kan basıncına sahip sağlıklı gönüllülerde linezolid, psödoefedrin ve fenilpropanolamin hidroklorürün sebep olduğu kan basıncındaki yükselmeyi arttırmıştır.

Linezolidin 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.

Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlar

ZİZOLİD® 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 ZİZOLİD®'in CYP450 ile indüklenen ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir. Eş zamanlı ZİZOLİD® uygulaması, CYP2C9 ile büyük ölçüde metabolize olan S-varfarinin farmakokinetik özelliklerini önemli ölçüde değiştirmez. CYP2C9 substratları olan varfarin ve fenitoin gibi ilaçlar ZİZOLİD® ile birlikte dozaj rejimi değiştirilmeden kullanılabilir.

Antibiyotikler

Rifampin: Rifampinin linezolid farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 16 sağlıklı 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 Cmax değerini ortalama% 21 (%90 CI, 15,27), AUC degerini ortalama %32 (%90 CI, 27,37) düşürmüştür. Bu etkileşimin mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir.

Aztreonam

ZİZOLİD® ve aztreonam birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

Gentamisin

ZİZOLİD® ve gentamisin birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

Monoamin oksidaz inhibisyonu

ZİZOLİD® monoamin oksidazın geri dönüşümlü, seçici olmayan inhibitörüdür. Bu nedenle adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkileşme potansiyeli vardır.

Adrenerjik ajanlar

ZİZOLİD® kullanan bazı bireylerde, indirekt etkili sempatomimetik ajanlara, vazopressör veya dopaminerjik ajanlara verilen cevaplarda geri dönüşümlü bir artış oluşabilir. Dopamin veya adrenalın gibi adrenerjik ajanların başlangıç dozları düşük tutulmalı ve istenen cevap elde edene kadar titre edilmelidir.

Dekstrometorfan ile ilaç etkileşim potansiyeli sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. ZİZOLİD® ile birlikte dekstrometorfan kullanan normal kişilerde hiç bir serotonin sendromu belirtisi

(bilişim bozukluğu, sayıklama, huzursuzluk, titreme, kızarma, terleme ve hiperpireksi) görülmemiştir.

ZİZOLİD® ile birlikte alkol (tiramın içerebileceğinden, hipertansif krize yol açabilir) kullanımından kaçınılmalıdır.

ZİZOLİD® ile birlikte tramadol kullanıldığında nöbet riski artar.

Miyolosüpresan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında miyolosüpresyon oluşturma riski artar.

İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri

Bugüne kadar bildirilmiş 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)

Linezolidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bulunmaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. ZİZOLİD® gebelik sırasında, ancak, olası yararın, olası risklerden daha fazla olması durumunda uygulanmalıdır.

linezolid ile tedavi edilen fare ve sıçanlarda üreme yeteneği üzerine yapılmış çalışmalarda teratojenik etkiler kanıtlanmamıştır. Farelerde sadece maternal toksik doz seviyelerinde hafif fetal toksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda, fetal toksisite fetal vücut ağırlığında ve sternebranın kemikleşmesinde (genellikle vücut ağırlığının azalması ile beraber görülür) azalma olduğunda belirgindir. Bu durum, sıçanların yavrularının hayatta kalma şansını azaltır ve yavruların olgunlaşmasını biraz geciktirir. Çiftleşme olduğunda aynı yavrularda preimplantasyon kayıpların doza bağlı ve geri dönüşümlü olarak arttığı görülmüştür.

Laktasyon dönemi

ZİZOLİD®'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılmış olan çalışmalar linezolidin süte geçtiğini göstermektedir. Pek çok ilaç süte geçtiği için ZİZOLİD®, emziren annelere verildiğinde dikkat edilmelidir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ZİZOLİD® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden

kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ZİZOLİD® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

Linezolid erkek sıçanlarda fertilititeyi azaltır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Linezolidin araç ve makine kullanımına etkisi değerlendirilmemiştir. ZİZOLİD® alan hastalarda baş dönmesi muhtemel olduğundan, baş dönmesi halinde araç ve makine kullanmamaları gerektiği hususunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

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.

Temin edilmiş olan bilgiler, 2000'den fazla erişkin hastanın 28 güne kadar tavsiye edilen linezolid dozlarını kullanması halinde elde edilen klinik çalışma verilerine dayanmaktadır.

Yaklaşık hastaların %22'sinde gözlenen istenmeyen etkiler rapor edilmiş; bunlardan çok yaygın olarak kaydedilmiş olanlar, baş ağrısı (%2.1), diyare (% 4.2), bulantı (%3.3) ve kandidiyaz (özellikle oral [%0.8] ve vajinal [%1.1] kandidiyaz, (bakınız aşağıdaki tablo) 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 olduğundan tedavi durdurulmuştur.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

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

Yaygın olmayan : Vajinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : (klinisyenler tarafından rapor edilmiş sıklık): Eozinofili, lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, tat almada değişiklik (metalik tat)

Yaygın olmayan: Sersemlik, hipoestezi, paraestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, flebit/tromboflebit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı/ kramplar/ karın gerginliği, diyare, bulantı, kusma.

Yaygın olmayan: Lokal veya genel karın ağrısı, konstipasyon, ağız kuruluğu, dispepsi, gastrit, glosit, yumuşak gaita, pankreatit, stomatit, dilde renk değişikliği veya bozukluğu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın :Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan :Dermatit, terleme, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan :Poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan :Vulvovajinal bozuklukları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan :Titreme, yorgunluk, ateş, enjeksiyon bölgesinde ağrı, artmış susuzluk, lokalize ağrı.

Araştırmalar

Biyokimya

Yaygın: AST, ALT, LDH, alkalen fosfataz, BUN, kreatin kinaz, lipaz, amilaz veya tokluk glukozunda artış. Total protein, albumin, sodyum veya kalsiyumda azalma. Potasyum veya bikarbonat artması veya azalması.

Yaygın olmayan: Total bilirubin, kreatinin, sodyum veya kalsiyumda artma. Tokluk glukozunun azalması. Klorür artması veya azalması.

Hematoloji

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

Yaygın olmayan: Retikülosit sayısında artma. Nötrofillerde azalma.

ZİZOLİD® ile aşağıdaki istenmeyen etkilerin izole durumlarda ciddi olabileceği düşünülmüştür: lokalize karın ağrısı, geçici iskemik atak, hipertansiyon, pankreatit ve böbrek bozukluğu

Klinik çalışmalarda, ilaç ile ilişkili (taşikardi) gelişen tek bir vaka rapor edilmiştir.

28 güne kadar linezolidin kullanıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların % 0.1'inden 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.

Pazarlama sonrası deneyim

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, pansitopeni, miyelosüpresyon (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Aneminin rapor edildiği durumlarda, kan transfüzyonu gereken hasta sayısı, önerilen maksimum 28 günlük tedaviden daha uzun süre linezolid tedavisi gören grupta daha fazla olmuştur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaksi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Laktik asidoz (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sinir sistemi hastalıkları: Periferik nöropati, konvülsiyonlar, serotonin sendromu (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Linezolid ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati rapor edilmiştir. En çok maksimum kullanım süresi olan 28 günden daha uzun süre kullanıldığında bu durum rapor edilmiştir.

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Bu vakaların bir çoğunda geçmişinde konvülsiyon hikayesi veya nöbet veya nöbet geçirmek için risk faktörleri rapor edilmiştir.

Serotonin sendrom vakaları rapor edilmiştir.

Göz hastalıkları: Linezolid ile tedavi edilen hastalarda bazen görme kaybına neden olan optik nöropati rapor edilmiştir. Bu raporların çoğu tavsiye edilen en uzun süre (28 gün)'den daha fazla süreyle tedavi edilen hastalara aittir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Döküntü, anjiyoödem. Çok seyrek olarak, Stevens Johnson sendromu gibi tarif edilen büllöz deri hastalıkları rapor edilmiştir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar: Dilde renk değişikliği. Linezolid kullanımı sonucu çok seyrek de olsa dişte yüzeysel renk değişikliği rapor edilmiştir. Bu renk değişikliği, profesyonel diş temizliği (manuel kazıma) sonucu giderilebilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

Doz aşımı durumunda, glomerüler filtrasyonun idamesi ile destekleyici tedavi önerilir. Hemodiyaliz linezolidin hızlı eliminasyonunu kolaylaştırabilir. Bir Faz 1 klinik çalışmada, linezolid verildikten 3 saat sonra başlayan ve 3 saat süren bir hemodiyaliz sonunda linezolidin dozunun yaklaşık %30'u vücuttan uzaklaştırmıştır. Linezolidin periton diyalizi veya hemoperfüzyonla vücuttan atılmasına dair veri yoktur.

Toksisite belirtileri günlük 3000 mg/ kg olan linezolid dozlarında sıçanlarda harekette yavaşlama 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: Diğer antibakteriyeller

ATC kodu : J 01 XX 08

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 diğer antibakteriyel ajanlardan farklı bir etki mekanizmasıyla inhibe eder; bu nedenle linezolid ile diğer sınıflardan antibiyotiklerle çapraz direnç beklenmez. Linezolid bakteri ribozomu üzerinde 50S altünitesinin 23S altbirimine bağlanarak, bakteriyel translasyon işlevi için mutlaka gerekli bir komponent olan fonksiyonel 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını önler.

Duyarlılık

Zaman/Öldürme eğrisi çalışmalarının sonuçları linezolidin enterokoklara ve stafilokoklara karşı bakteriyostatik etkili olduğunu göstermiştir. Linezolid streptokoklar için suşların çoğunluğunda bakterisid etkili bulunmuştur.

Linezolid aşağıdaki mikroorganizmaların çoğuna karşı hem *in vitro* koşullarda hem de klinik enfeksiyonlarda etkin bulunmuştur:

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 suşları

Dirençli Bakteriler

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria suşları

Enterobacteriaceae

Pseudomonas suşları

*Onaylı endikasyonlarda bu izolatlar üzerinde klinik etkinlik gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim

Linezolid, oral uygulamayı takiben hızla ve yüksek oranda emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına dozu takiben 1-2 saat içinde ulaşılır ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Bu nedenle, linezolid doz ayarlaması gerektirmeden oral veya intravenöz yolla verilebilir.

Linezolid yemek yeme zamanına bağlı olmaksızın uygulanabilir. Linezolid ile birlikte yüksek yağ içeren yemek verildiği zaman, maksimum plazma konsantrasyonuna erişmek için geçen süre 1.5 saatten 2.2 saate uzar ve C_{maks} yaklaşık %17 azalır. Ancak, her iki durumda da total maruz kalma ölçütü olan $EAA_{0-(\infty)}$ benzerdir.

Dağılım

İnsan ve hayvan farmakokinetik çalışmaları, linezolidin iyi-perfüze olan dokulara rahatça dağıldığını göstermektedir. Linezolid'in plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık

%31'dir ve konsantrasyondan bağımsızdır. Sağlıklı yetişkinlerde, kararlı durum plazma düzeyindeki dağılım hacmi yaklaşık 40-50 litredir.

Biyotransformasyon

Linezolid primer olarak morfolin halkasının oksidasyonu yoluyla metabolize olur ve esas olarak iki inaktif açık halkalı karboksilik asit metabolitleri oluşur; aminoetoksiasetik asit metaboliti (A) ve hidroksietil glisin metaboliti (B).

Eliminasyon

Linezolidin böbrek dışı klerensi, total klerensin yaklaşık %65'ini oluşturur. Kararlı plazma düzeylerinde dozun yaklaşık %30'u linezolid, %40'ı B metaboliti, %10'u A metaboliti olarak idrarda atılır. Linezolidin böbrek klerensi düşüktür (ortalama 40 mL/dk) ve net tübüler reabsorpsiyonu düşündürür. Dışkıda hiç linezolid bulunmazken, dozun yaklaşık %6'sı B metaboliti ve %3'ü A metaboliti şeklinde dışkıda bulunur.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

Linezolid dozu yükseldikçe, klerenste düşük düzeyde doğrusal 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.

| Yetişkinlerde 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 infüzyon çözeltisi ‡ | | | | | | |
| 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 = EAA0-(∞); çoklu doz için = EAA0-[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 eğrisi altında kalan alan; t _{1/2} = eliminasyon yarılanma ömrü; CL= sistemik klerens | | | | | | |

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Linezolidin farmakokinetiği yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) belirgin olarak etkilenmez. Bu nedenle yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik hastalar:

Yaşları 0-17 yaş arasında değişen (prematüre yeni doğanlar dahil) pediyatrik hastalarda, yaşları 12-17 arasında değişen sağlıklı gençlerde ve yaşları 1 hafta ile 12 yaş arasında değişen pediyatrik hastalarda linezolidin farmakokinetiği tek doz IV çalışmalarda araştırılmıştır.

Linezolidin C_{max} ve dağılım hacmi pediyatrik hastalarda yaştan bağımsızdır. Bununla birlikte, linezolidin klerensi yaşa bağlı olarak değişmektedir. 1 haftadan daha küçük preterm yeni doğanlar hariç, linezolidin klerensinin en hızlı olduğu grup 1 hafta-11 yaş arasındadır, buna bağlı olarak yetişkinlere kıyasla tek doz EAA değerleri daha düşüktür ve yarı ömürleri daha azdır. Pediyatrik hastaların yaşı arttıkça, linezolidin klerensi kademeli olarak azalır ve gençlerde ortalama klerens değerleri erişkin değerlerine yaklaşır. Pediyatrik yaş grupları arasında, linezolidin klerensi ve EAA değerlerindeki farklılık yetişkinlerle kıyasla daha fazladır.

8 saatte bir doz uygulanan 0-11 yaş pediyatrik hastalarda 12 saatte bir doz uygulanan gençlere ve erişkinlere benzer ortalama günlük EAA değerleri saptanmıştır.

Cinsiyet:

Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Ana ilaç linezolidin farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinde değişmez; ancak, linezolidin iki primer metaboliti böbrek yetmezliğinde birikebilir, birikim miktarı böbrek yetmezliğinin derecesiyle orantılı olarak artabilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda bu iki metabolitin birikiminin klinik önemi bilinmemektedir. Benzer plazma konsantrasyonları böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak elde edildiği için, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak, primer metabolitlerin birikmesinin klinik önemi hakkında bilgi olmadığı için, böbrek yetmezliği olanlarda linezolid kullanımında, bu metabolitlerin birikme riski potansiyeli dikkate alınmalıdır. Hem linezolid, hem de iki metaboliti diyalizle elimine olur. Peritoneal diyalizin linezolidin farmakokinetiği üzerine etkileri konusunda bilgi yoktur. Linezolid verildikten 3 saat sonra başlayan ve 3 saat süren diyaliz sonunda linezolid dozunun yaklaşık %30'u vücuttan uzaklaştırılmıştır; bu nedenle linezolid hemodiyalizden sonra verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Linezolidin farmakokinetiği, hafif-orta karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf A veya B) hastalarda (n=7) değişmez. Mevcut verilere göre, hafif-orta karaciğer yetmezliği olan

hastalarda doz ayarlanması önerilmemektedir. Linezolidin ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

5.3. Kliniköncesi güvenlilik verileri

Linezolid'in karsinojenik potansiyelini belirlemek amacıyla hayvanlarda yaşam boyu süren çalışmalar yapılmamış olsa da, yapılan Ames ve AS52 tahlilleri, *in vitro* programlanmamış DNA sentezi (unscheduled DNA synthesis, UDS) tahlilleri, insan lenfositlerinde *in vitro* kromozom sapma testleri, farelerde *in vivo* mikronükleus tahlilleri gibi bir seri testte Linezolid ile hiç mutajenik veya klastojenik potansiyele rastlanmamıştır.

Linezolid verildiğinde erişkin dişi sıçanların fertilité veya üreme performansını etkilememiştir; EAA baz alındığında, insanın maruz kalabileceği veya ondan daha yüksek seviyelerde olan ≥ 50 mg/kg/günlük dozlarda verildiğinde erişkin erkek sıçanların fertilité veya üreme performansını geri dönüşümlü olarak düşürmüştür. Epididimde epitel hücresi hipertrofisi, sperm olgunlaşmasını etkileyerek fertilitenin azalmasına katkıda bulunabilir. Köpeklerde benzer epididimal değişiklikler gözlenmemiştir. Testislerdeki sperm konsantrasyonları normal seviyelerde olsa da, kauda epididimisteki konsantrasyonları azalmıştır, vas deferenste spermlerin motilitesi azalmıştır. Cinsel gelişme periyotlarının büyük bir bölümünde Linezolid ile tedavi edilen (7 ila 36 günlükten itibaren 50 mg/kg/günlük dozlarda ve 37 ila 55 günlükten itibaren 100 mg/kg/günlük dozlarda, AUC'ler baz alındığında insanın maruz kalabileceği seviyelerin 0.4 ila 1.2 katı) genç erkek sıçanlarda fertilitéde hafif derecede azalma oluşmuştur. Erkek üreme sisteminde, advers etki belirtisi olabilecek hiçbir histopatolojik değişikliğe rastlanmamıştır.

Teratojenik etkiler, teratojenik olmayan etkiler ve laktasyon: Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize Nişasta

Sodyum Nişasta Glikolat

Povidon K30

Kolloidal Silikon Dioksit(E551)

Magnezyum Stearat (E572)

Opadry II Beyaz

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo – PVC/PE/PVDC blister ambalaj içerisinde beyaz tablet. 2 ve 10 tabletlik ambalajlarda sunulur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.

Adres :Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17
Samandıra-Sancaktepe/İstanbul

Telefon :(0216) 398 10 63 - 4 hat

Faks :(0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

221/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.11.2009

10. KÜB'ün YENİLEME TARİHİ

-