KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NODİZİL 600 mg/300 ml I.V. İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Linezolid	2 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Dekstroz monohidrat	50.24 mg/ml
Trisodyum sitrat dihidrat	1.64 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisidir.
Berrak, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NODİZİL preparatı aşağıda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı suşları tarafından oluşturulan aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. NODİZİL'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, osteomiyelitin eşlik etmediği):** *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar), *Streptococcus pyogenes* veya *Streptococcus agalactiae* tarafından oluşturulan. NODİZİL komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında sadece, mikrobiyolojik testler ile enfeksiyonun duyarlı Gram pozitif bakterilere bağlı olduğu kanıtlandığı durumlarda endikedir. NODİZİL Gram negatif patojenlere bağlı enfeksiyonlarda etkin değildir. NODİZİL, 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, NODİZİL formülasyonunun önerilen dozajları aşağıdaki tabloda verilmiştir. NODİZİL dozları 12 saatte bir uygulanır. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonu olan erişkin hastalar 12 saatte bir NODİZİL 600 mg ile tedavi edilmelidir.

NODİZİL 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 *Enterococcus faecium* enfeksiyonları	8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral†	12 saatte bir 600 mg IV veya oral†	14 – 28 gün
Nozokomiyal pnömoni	8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral†	12 saatte bir 600 mg IV veya oral†	10 – 14 gün
Deri ve deri yapılarına ait komplike enfeksiyonlar			
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)			
† Linezolid film kaplı tablet 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 bir 10 mg/kg dozuna çıkarılması 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. Linezolid IV infüzyon çözeltisi ile tedaviye başlanan hastalar, klinik olarak gerekli olduğu zaman, klinisyenin takdirine bağlı olarak film kaplı tablete geçebilirler.

Uygulama şekli:
İntravenöz kullanım içindir.
NODİZİL IV infüzyon çözeltisi 30-120 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

<u>İleri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk):</u> Doz ayarlamasına gerek yoktur. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, klinik önemi bilinmemekle beraber, NODİZİL'in iki primer metabolitine maruz kalma miktarının (10 katına kadar) artması nedeniyle, NODİZİL, bu tip hastalarda sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır. Hemodiyaliz tedavisinin ilk üç saatinde NODİZİL dozunun yaklaşık %30'u uzaklaştırıldığı için, bu tedaviyi gören hastalarda NODİZİL, diyaliz işleminden sonra kullanılmalıdır. NODİZİL'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, NODİZİL sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır. Bugüne kadar, böbrek yetmezliği için sürekli ayakta peritonal diyaliz (CAPD) ya da alternatif tedavi gören hastalarda NODİZİL kullanımına dair bir bilgi yoktur.

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

Pediyatrik popülasyon:
NODİZİL dozu pediyatrik hastalarda yaş ve vücut ağırlığına göre belirlenir (bkz bölüm 4.2 Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi, NODİZİL 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

NODİZİL formülasyonu, linezolide veya bileşiminde içerdiği maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri:
NODİZİL, halen monoamin oksidaz A veya B'yi inhibe eden ilaçlarla (ör: fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid) 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 NODİZİL kullanılmamalıdır: Direkt veya indirekt sempatomimetik etki gösteren ajanlar (ör: adrenerjik bronkodilatörler, 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:
Serotonin sistemi üzerinde etki eden ilaç kullananlarda NODİZİL kullanımı serotonin sendromuna sebep olabilir. Bu nedenle serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin 5HT-1 reseptör agonistleri (triptanlar), meperidin veya buspiron doğrudan ya da dolaylı sempatomimetik etkili ajanlar (adrenerjik bronkodilatörler, psödoefedrin ve fenilpropanolamin dahil), vazopressör ajanlar (epinefrin, norepinefrin gibi); dopaminerjik ajanlar (dopamin, dobutamin) ve petidin (bakınız 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) gibi ilaçlar kullananlarda, karsinoid sendromu olanlarda veya serotonin sendromunun belirti ve bulgularının yakından takip edilemeyeceği durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Serotonin sistemi üzerinden etki eden ilaç kullananlarda hayatı tehdit edici enfeksiyon varlığında NODİZİL tedavisi başlanarak ilaç kesimi takip eden uzman tarafından değerlendirilmelidir.

Bipolar depresyon, şizoaffektif bozukluk ve akut konfüzyonel durumlara sahip olan hastalarda NODİZİL kullanılmamalıdır.

Yapılan hayvan çalışmalarına göre linezolid ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu yüzden NODİZİL kullanımı öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NODİZİL alan hastalarda geri dönüşümlü miyelosüpresyon (anemi, lökopeni, pansitopeni ve trombositopeni dahil) rapor edilmiştir. Takip edilmiş vakalarda, etkilenen hematolojik parametreler, NODİZİL tedavisi bırakıldığında tedavi öncesi değerlere doğru yükselmiştir. Bu etkilerin riskinin tedavi süresi ile ilgili olduğu görülmektedir. Tam kan sayımı, NODİZİL 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 NODİZİL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.
Linezolid ile tedavi edilen yaşlı hastalar, kan diskrazileri oluşumu açısından genç hastalara göre daha yüksek risk altında olabilir. Diyaliz alıp almamalarından bağımsız şekilde, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda trombositopeni daha sık meydana gelebilir. Bu nedenle, aşağıdaki hastalarda kan sayımının yakından izlenmesi önerilmektedir: mevcut anemisi, granülositopeni veya trombositopenisi olan; hemoglobin düzeylerini düşürmesi, kan sayımını azaltması veya trombosit sayısını ya da fonksiyonunu istenmeyen şekilde etkilemesi olası ilaçları eş zamanlı kullanan; ağır böbrek yetmezliği olan; 10-14 günden fazla tedavi alan hastalar. Linezolid bu tip hastalarda yalnızca, hemoglobin düzeylerinin, kan sayımının ve trombosit sayısının yakından izlenmesi mümkün olduğunda 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 başlangıçtaki kan sayımından bağımsız şekilde, haftada bir kez tam kan sayımının (hemoglobin düzeyleri, trombosit sayısı ve toplam ile farklılaşmış 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 gerekmiştir. 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. Başlangıç zamanı bilinen durumlarda, hastaların çoğu 28 günden fazla linezolid tedavisi almıştır. Hastaların büyük bölümü, anemileri için tedavi uygulansın veya uygulanmasın, linezolidin sonlandırılmasının ardından tamamen veya kısmen iyileşmiştir.

İntravasküler kateterle ilişkili ciddi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan; linezolidi vankomisin/dikloksasilin/oksasilin ile karşılaştıran açık etiketli çalışmada, NODİZİL 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, NODİZİL 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.

NODİZİL'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. Antibiyotik ile ilişkili kolit varlığında veya şüphesinde linezolid kullanımının durdurulması gerekli olabilir. Uygun yaklaşımlar değerlendirilmelidir. Bu durumda, peristaltizmi inhibe eden ilaçlar kontrendikedir.

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 verilişinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

Antibiyotik ilişkili diyare veya antibiyotik ilişkili kolitten şüphelenildiğinde veya tespit edildiğinde antibiyotik tedavisi kesilmelidir.

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 (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.

Linezolid, mitokondriyel 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 kullanıldığında bu olaylar daha yaygın görülür.

NODİZİL ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati, optik nöropati ve bazen görme kaybına kadar ilerleme gösteren optik nörit rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğu önerilen en uzun tedavi süresi olan 28 günden daha fazla süreyle tedavi gören hastalardır. Özellikle 28 günden uzun süre NODİZİL kullanan hastalarda, periferik ve optik nöropati vakaları bildirilmiştir.

Periferik veya optik nöropati oluşması durumunda, NODİZİL kullanımına devam edilmesi, potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

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) NODİZİL alan tüm hastalarda ve NODİZİL tedavisinin uzunluğuna 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 kullanıldığında nöropatilerin riski artabilir.

NODİZİL kullanımı ile laktik asidoz rapor edilmiştir. NODİZİL alan hastalarda rekürren bulantı veya kusma, karın ağrısı, düşük bikarbonat düzeyi veya hiperventilasyon dahil belirti ve semptomlar gelişen hastalara acil tıbbi müdahale uygulanmalıdır. Laktik asidoz oluşması durumunda, linezolid tedavisine devam edilmesinin yararları, potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

NODİZİL ile tedavi edilen hastalarda konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Bunların çoğunda, nöbet hikayesi veya nöbet oluşturacak risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Hastalar herhangi bir nöbet hikayeleri olması durumunda doktoruna bu konuda bilgi vermelidir.

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 oluşturabilen altta yatan hastalığı ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandığında 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 (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

NODİZİL 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 alımına son verildiyse, kesilme belirtileri gözlenebilir.

Sağlıklı gönüllülerde, linezolidin rifampinle beraber verilmesi sonucu linezolidin C_{max} değerinde %21 azalma ve EAA değerinde %32 azalma gözlenmiştir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Hastalar, tiramin açısından zengin gıdalardan bol miktarda tüketmemeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Linezolid tedavisinin normal floraya olan etkisi klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Antibiyotik kullanımı zaman zaman şüpheli olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olur. Örneğin klinik çalışmalar sırasında, önerilen linezolid dozunu alan hastaların yaklaşık %3'ünde ilaçla ilişkili kandidiyazis meydana gelmiştir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşması durumunda, uygun önlemler alınmalıdır.

NODİZİL, kontrol edilmemiş hipertansiyonu, feokromositoması, karsinoid sendromu veya tedavi edilmemiş hipertiroidizmi olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3)

Özel popülasyonlar

Linezolid, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalı ve yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla kabul edilmesi durumunda verilmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler)

Linezolidin, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla olması durumunda verilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler)

Fertilite bozukluğu

Linezolid, insanlarda beklenene yaklaşık olarak eşit düzeyde maruz kalan yetişkin erkek sıçanlarda geri döndürülebilir şekilde fertiliteyi azaltmış ve anormal sperm morfolojisine neden olmuştur; linezolidin erkek bireylerde üreme sistemi üzerindeki olası etkileri bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Klinik çalışmalar

Güvenlilik ve etkililik 28 günden uzun periyotlarda uygulandığı durumlarda belirlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalar; dekübitus veya iskemik lezyonları, ağır yanıkları veya gangreni olan hastaları içermemiştir. Bu nedenle, bu durumların tedavisinde linezolidin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır.

Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 0,4 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ürün her 1 ml'sinde 45,7 mg glukoza eşdeğer dekstroz monohidrat içerir. Bu, diabetes mellitus hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Normal kan basıncına sahip sağlıklı gönüllülerde NODİZİL, psödoefedrin ve fenilpropanolamin hidroklorürün sebep olduğu kan basıncındaki yükselmeyi arttırmıştır. NODİZİL' 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 vazokonstrüktif etkisi olan ajanların başlangıç dozları düşük tutulmalı ve istenen cevap elde edilene kadar dikkatle titre edilmelidir.

Olası serotonerjik etkileşimler

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

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 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 kontrendike olduğunda (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar), linezolid ve serotonerjik ajanlarla tedavinin yaşamsal önem taşıdığı hastalara yönelik tedavi bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'nde açıklanmaktadır.

Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlar

NODİZİL 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 NODİZİL' in CYP450 ile indüklenen ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir.

Antibiyotikler

Rifampisin: Rifampisinin 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), EAA değerini ortalama %32 (%90 CI, 27,37) düşürmüştür. Bu etkileşimin mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir.

Aztreonam

NODİZİL ve aztreonam birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

Gentamisin

NODİZİL ve gentamisin birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

Monoamin oksidaz inhibisyonu

NODİZİL monoamin oksidazın geri dönüşümlü, seçici olmayan inhibitörüdür. Bu nedenle adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkileşme potansiyeli vardır. MAO inhibisyonu açısından risk oluşturabilen altta yatan hastalığı ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandığında 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

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

Tiramin açısından zengin gıdalarla kullanım

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 fasülyesi 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 değerlendirmek için yetersizdir.

NODİZİL 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)
Tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. NODİZİL 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.

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.

Laktasyon dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılmış olan çalışmalar linezolidin ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir. Buna göre uygulama öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmalarında linezolid fertilitenin azalmasına neden olmuştur. (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NODİZİL araç ve makine kullanımına etkisi değerlendirilmemiştir. NODİZİL alan hastalarda baş dönmesi veya görsel bozukluk belirtileri (bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile 4.8. İstenmeyen etkiler'de tarif edildiği gibi) muhtemel olduğundan, bu belirtiler ortaya çıktığında araç ve makine kullanmamaları gerektiği hususunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tabloda listelenmiş advers reaksiyonlar sıklıkları ile birlikte,2000'den fazla erişkin hastanın 28 güne kadar tavsiye edilen NODİZİL 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 oluştuğundan tedavi durdurulmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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*, nötropeni, trombositopeni*
Seyrek	:Pansitopeni*
Bilinmiyor	:Miyelosüpresyon*, sideroblastik anemi*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor	:Anaflaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan	: Hiponatremi
Bilinmiyor	: Laktik asidoz*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın	: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın	: Baş ağrısı, tat almada değişiklik (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*, görüş kaybı*, görüş keskinliğinde azalma*, görüşte renk değişiklikleri*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan	:Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan	:Aritmi (taşikardi)

Vasküler hastalıklar

Yaygın	:Hipertansiyon
Yaygın olmayan	:Geçici iskemik atak, flebit/tromboflebit.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın	: Diyare, bulantı, kusma, lokal veya genel karın ağrısı, konstipasyon, dispepsi
Yaygın olmayan	: Pankreatit, gastrit, abdominal şişkinlik, ağız kuruluğu, glosit, yumuşak gaita, stomatit, dilde renk değişikliği veya bozukluğu.
Seyrek	:Dişte yüzeysel renk değişikliği

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın	:Anormal karaciğer fonksiyon testleri AST,ALT ve alkalin fosfataz artışı
Yaygın olmayan	:Toplam bilirubinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	:Döküntü, kaşıntı
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 :Böbrek yetmezliği, kreatinin artışı, poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan :Vulvovajinal bozuklukları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın :Ateş, bölgesel ağrı

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

Araştırmalar

Biyokimya:

Yaygın: LDH, BUN, kreatin kinaz, lipaz, amilaz veya tokluk glukozunda artış. 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 NODİZİL' in 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.

NODİZİL ile aşağıdaki istenmeyen etkilerin izole durumlarda ciddi olabileceği düşünülmüştür: lokalize karın ağrısı, geçici iskemik atak ve hipertansiyon

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik Popülasyon

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) 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 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. Linezolidin 2 ana metaboliti de bir dereceye kadar hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

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.

Linezolidin *Staphylococcus aureus* için postantibiyotik etkisi (PAE) yaklaşık olarak 2 saattir. Hayvan modellerinde *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* için ölçüldüğünde *in vivo* PAE sırasıyla 3.6 ve 3.9 saattir. Hayvan çalışmalarında etkililik için anahtar farmakodinamik parametre enfeksiyona sebep olan organizma için minimum inhibisyon konsantasyonunu (MIK) aştığı linezolid plazma seviyesine ulaşma zamanıdır.

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
Enterobactericeae
Pseudomonas suşları

*Onaylı endikasyonlarda bu izolatlar üzerinde klinik etkinlik gösterilmiştir.

Linezolid *Legionella, Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* 'ya karşı bazı in vitro aktiviteler göstermesine rağmen klinik etkinliğini gösteren veriler yetersizdir.

Direnç

Çapraz direnç

Linezolidin etki mekanizması diğer antibiyotik sınıflarından farklıdır. Klinik izolatlarla (metisillin-dirençli stafilakok, vankomisin-dirençli enterokok ve penisillin- ve eritromisin-dirençli streptokok dahil) yapılan klinik çalışmalar linezolidin genellikle bir veya birden çok diğer sınıf antimikrobiyal ajanlara dirençli olan organizmalara karşı aktif olduğunu gösterir.

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

Diğer antibiyotiklerde bildirildiği gibi enfeksiyon tedavisinin zor ve/veya uzun olduğu hastalarda linezolid ile duyarlılıkta aciliyetin azaldığı görülmüştür. Linezolide direnç enterokok, *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilakok'de rapor edilmiştir. Bu genellikle uzayan tedavilerle ve protez malzeme veya kurumamış apseler varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Antibiyotik dirençli organizmalar ile hastanede karşılaşıldığı zaman enfeksiyon kontrol politikalarının vurgulanması önemlidir.

Pediyatrik popülasyonda yapılan klinik çalışmalar

Açık bir çalışmada şüpheli veya ispatlanmış gram-pozitif patojenlerin (nozokomiyal pnömoni, komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları, kateter ile ilişkili bakteriyemi, kaynağı bilinmeyen bakteriyemi, ve diğer enfeksiyonlar) neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni doğmuş ile 11 yaşına kadar olan çocuklarda linezolid (10 mg/kg her 8saatte bir) ve vankomisin (10-15 mg/kg her 6-24 saatte bir) etkililiği karşılaştırılmıştır. Klinik olarak değerlendirilebilir bir popülasyondaki klinik iyileşme 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:

NODİZİL temel olarak biyolojik olarak aktif olan (s)-linezolid içerir ve inaktif ara ürünler oluşturmak için metabolize edilir.

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. Emilim yemeklerden anlamlı şekilde etkilenmez. Oral süspansiyondan emilim film tablette gerçekleşen emilime benzerdir.

Günde 2 kere 600 mg'lık intravenöz doz uygulamasını takiben kararlı haldeki plazma linezolidin Cmaks ve Cmin değerleri (ortalama ve [SD]) sırasıyla 15.1 [2.5] mg/l ve 3.68 [2.68] mg/l olarak belirlenmiştir.

Diğer bir çalışmada günde 2 kere 600 mg'lık oral doz uygulamasını takiben Cmaks ve Cmin değerleri sırasıyla 21.2 [5.8] mg/l ve 6.15 [2.94] mg/l olarak belirlenmiştir. Kararlı durum dozlamanın ikinci gününde elde edilmiştir.

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

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

Linezolid konsantrasyonu çoklu dozu takiben gönüllü çalışmalarda sınırlı sayıdaki hastadan alınan çeşitli sıvılarda belirlenmiştir. Tükürük ve terdeki linezolid oranı plazmaya göre sırasıyla 1.2:1.0 ve 0.55:1.0'dır. Kararlı durum Cmaks'da ölçülmüş epitelyum sıvı ve akciğer alveol hücrelerindeki oran ise 4.5:1.0 ve 0.15:1.0'dır. Ventriküler peritoneal şantlı ve inflame olmayan meninksleri olan deneklerin bulunduğu küçük bir çalışmada plazmaya göre serebrosipinal sıvıdaki Cmaks değerindeki linezolid oranı çoklu dozlamadan sonra 0.7:1.0'dır.

İnsan ve hayvan farmakokinetik çalışmaları, linezolidin iyi-perfüze olan dokulara rahatça dağıldığını göstermektedir.

Biyotransformasyon

Linezolid primer olarak morfolin halkasının oksidasyonu yoluyla metabolize olur ve esas olarak iki inaktif açık halkalı karboksilik asit metabolitleri oluşur; aminoetoksiasetik asit metaboliti (PNU-142300) ve hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586). Hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586) en etkili insan metaboliti olup non-enzimatik işlemle oluştuğuna inanılmaktadır. 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 tubüler reabsorbsiyonu düşündürür. Dışkıda hiç linezolid bulunmazken, dozun yaklaşık %6'sı PNU-142586ve %3'ü PNU-142300 şeklinde dışkıda bulunur. Linezolidin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

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 Linezolid Farmakokinetik Parametrelerinin Ortalaması (Standart Deviasyon)						
Linezolid Dozları	**C_{maks} µg/ml**	**C_{min} µg/ml**	**T_{maks} saat**	**EAA* µg.saat/ml**	**$t_{1/2}$**	**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 İnfüzyon 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=$EAA_{0-(\infty)}$; çoklu doz için= $EAA_{0-(tgr)}$						
†Veri dozu 625 mg'a göre normalize edilmiştir, IV doz 0.5 saatlik infüzyonla verilmiştir.						
C_{max}= maksimum plazma konsantrasyonu; C_{min}= minimum plazma konsantrasyonu; T_{max}= C_{max}'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:

Çocuklarda ve adölesanlarda (< 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 başka çalışmalar yapılmalıdır. Farmakokinetik çalışmalara göre çocuklarda (1 hafta-12 yaş) tek doz veya çoklu dozdan sonra linezolid klerensi (kg vücut ağırlığı temelinde) pediyatrik hastalarda yetişkinlere 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 oluşturmuştur.

1 haftalığa kadar yenidoğanlarda, linezolidin sistemik klirensi (kg vücut ağırlığı temelinde) yaşamın ilk haftasında hızlı şekilde artar. Bu nedenle, günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg verilen yenidoğanlarda sistemik maruziyet, doğumdan sonraki ilk gün en fazla olacaktır. Bununla birlikte, söz konusu zamanda klirensin de hızlı şekilde artması nedeniyle, yaşamın ilk haftasında bu doz rejimiyle aşırı 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 dozajı alan erişkinlerde gözlenene benzer maruziyet oluşacaktır.

12 saatte bir veya 8 saatte bir 10 mg/kg linezolid uygulanan ventriküloperitoneal şantları olan pediatrik hastalarda, linezolidin tekli veya çoklu doz uygulaması ardından beyin omurilik sıvısında (BOS) değişken linezolid konsantrasyonları gözlenmiştir. Terapötik konsantrasyonlar BOS'ta tutarlı şekilde elde edilmemiş veya korunmamıştır. Bu nedenle, santral sinir sistemi enfeksiyonları olan pediatrik 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 olmuştur. Bununla birlikte ana ilacın EAA değerinde bir artış olmamıştır. Linezolidin ana metabolitlerinin hemodiyaliz ile vücuttan bir miktar uzaklaştırılma durumu olsa da normal böbrek fonksiyonu olan veya hafif-orta şiddette 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 görünenin 10 katıdır. Linezolidin pik plazma seviyeleri etkilenmemiştir.
Bu gözlemlerin klinik anlamlılığı sınırlı güvenlilik verilerinin varlığından dolayı saptanmamıştır.

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Linezolid, insanlarda beklenene neredeyse eşit maruziyet düzeylerinde erkek sıçanların fertilitesini ve üreme performansını azaltmıştır. Cinsel olgunluğa ulaşmış hayvanlarda bu etkiler geri döndürülebilir olmuştur. Ancak cinsel olgunlaşma döneminin neredeyse tamamında linezolid uygulanan jüvenil hayvanlarda bu etkiler geri döndürülememiştir. Erişkin erkek sıçanların testisinde anormal sperm morfolojisi ve epididimiste epitel hücre hipertrofisi ve hiperplazisi saptanmıştır. Linezolidin, sıçan spermatozoonlarının olgunlaşmasını etkilediği düşünülmektedir. Testosteron takviyesi, linezolid aracılı fertilite etkileri üzerinde etki göstermemiştir. 1 ay boyunca uygulama yapılan köpeklerde epididimal hipertrofi gözlenmemiştir ancak prostat, testis ve epididimis ağırlıklarındaki değişimler belirgin olmuştur.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlarda sırasıyla beklenenin 4 katı veya beklenen 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, sternebra kemikleşmesinde azalma, yavru sağkalımında azalma ve hafif matürasyon gecikmeleri şeklinde görülen hafif fetal toksisiteler belirlenmiştir. Çiftleştiklerinde bu yavrular, fertilitede karşılık gelen bir azalmayla birlikte, implantasyon öncesi kayıplarda dozla ilişkili geri döndürülebilir bir artış kanıtı göstermiştir. Tavşanlarda, fetüs vücut ağırlığında azalma yalnızca, EAA'lar temelinde beklenen insan maruziyetinden 0.06 kat düşük maruziyet düzeylerinde maternal toksisite (klinik bulgular, vücut ağırlığı artışında ve yiyecek tüketiminde azalma) varlığında meydana gelmiştir. Bu türün, antibiyotiğin etkilerine duyarlı olduğu bilinmektedir.

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

Linezolid, sıçanlarda ve köpeklerde geri döndürülebilir 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 1 erkekte bu doz düzeyinde gözlenmiştir.

Optik sinir dejenerasyonuna ilişkin kanıtların incelenmesi için perfüzyonla sabitlenmiş dokuların hassas morfolojik değerlendirmesi 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 şüphelidir. Gözlenen optik sinir dejenerasyonu, yaşlanan sıçanlarda bildirilen spontane unilateral optik sinir dejenerasyonuna mikroskobik olarak benzer bulunmuştur ve yaygın arka plan değişiminin alevlenmesi olabilir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trisodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit anhidr
Dekstroz monohidrat (glukoz)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Özellikle aşağıdaki ilaçlar bir Y yolu oluşturularak NODİZİL 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 NODİZİL IV infüzyon çözeltisi, Seftriakson sodyum ile kombine edildiğinde kimyasal geçimsizlik görülmüştür.

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

NODİZİL IV infüzyon çözeltisi şu 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 kullanılıncaya kadar karton kutuda saklanmalıdır.
Flakonlar açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Donmaktan koruyunuz. NODİZİL IV infüzyon çözeltisi zaman içinde sarı bir renk alabilir, ancak potensi olumsuz etkilenmez.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
1 adet kullanıma hazır Tip I renksiz cam flakon, gri bromobutil tıpa, flipofflu kapak ve kullanma talimatı içeren karton kutu.

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.

NODİZİL IV infüzyon çözeltisi tek kullanımlık, kullanıma hazır flakon içindedir. Parenteral ilaç ürünleri, uygulama öncesinde, içinde partiküllü madde varlığı açısından görsel olarak incelenmelidir ve sadece berrak ve herhangi bir partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.
İnfüzyon flakonlarını kullanıma hazır olana kadar ambalajında tutun (Bkz. Saklama koşulları).
NODİZİL IV infüzyon çözeltisi 30-120 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.
İntravenöz çözeltisini seri bağlantılarda kullanmayın (Geçimsizlikleri bölümüne bakınız).

İntravenöz çözeltisinin içerisine katkı maddeleri ilave etmeyiniz. Eğer linezolid ile birlikte başka ilaçlar da verilecekse, her ilaç önerilen dozda ve uygulama yoluna göre ayrı ayrı verilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4
34349-Esentepe-İSTANBUL
Tel: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

253/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.09.2013

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ