

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Kalceks 2 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 2 mg linezolidu.

Každý infúzny vak s obsahom 300 ml roztoku obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každých 300 ml roztoku obsahuje približne 12 g glukózy a 114 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až žltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častíc, s pH medzi 4,4 až 5,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Nozokomiálna pneumónia
- Komunitná pneumónia

Linezolid je indikovaný u dospelých na liečbu v komunite získanej pneumónie a nozokomiálnej pneumónie, ak sa potvrdilo alebo existuje podozrenie, že boli vyvolané citlivými grampozitívnymi baktériami. Pri rozhodovaní, či je linezolid na liečbu vhodný, sa musia vziať do úvahy výsledky mikrobiologických testov alebo informácia o prevalencii rezistencie na antibakteriálne látky medzi grampozitívnymi baktériami (príslušné mikroorganizmy pozri v časti 5.1).

Linezolid nie je účinný v liečbe infekcií vyvolaných gramnegatívnymi patogénmi. Ak sú gramnegatívne patogény preukázané alebo existuje na nich podozrenie, musí sa súbežne začať špecifická liečba proti gramnegatívnym organizmom.

- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.4)

Linezolid je indikovaný u dospelých na liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív, **len** ak mikrobiologické testy potvrdili, že infekcia bola spôsobená citlivými grampozitívnymi baktériami.

Linezolid nie je účinný proti infekciám vyvolaným gramnegatívnymi patogénmi. Linezolid sa môže používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.4). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou zameranou proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

Liečba linezolidom sa má začať len v nemocnici a po konzultácii s príslušným špecialistom, ako napr. mikrobiológom alebo infektológom.

Do úvahy sa musia vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Infúzny roztok linezolidu sa môže používať ako počiatočná liečba.

U pacientov, u ktorých sa začne liečba parenterálnou formou, sa môže prejsť na perorálnu formu, ak je to klinicky indikované. V takomto prípade nie je potrebná úprava dávky, pretože po perorálnom podaní má linezolid biologickú dostupnosť približne 100 %.

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých

Dĺžka liečby závisí od patogénu, miesta infekcie a jej závažnosti, a od klinickej odpovede pacienta.

Nasledujúce odporúčania týkajúce sa dĺžky liečby zohľadňujú poznatky z klinických skúšaní. Pri niektorých typoch infekcií môžu byť vhodné kratšie liečebné režimy, ale tieto sa v klinických skúšaníach nehodnotili.

Maximálna dĺžka liečby je 28 dní. Bezpečnosť a účinnosť linezolidu podávaného dlhšie ako 28 dní nebola stanovená (pozri časť 4.4).

Pri infekciách spojených so sprievodnou bakteriémiou nie je potrebné zvýšenie odporúčanej dávky ani predĺženie liečby.

Odporúčané dávkovanie pre infúzny roztok je nasledujúce:

Infekcie	Dávka	Dĺžka liečby
Nozokomiálna pneumónia	600 mg dvakrát denne	10-14 po sebe nasledujúcich dní
Komunitná pneumónia		
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	600 mg dvakrát denne	

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť linezolidu u detí a dospievajúcich (vo veku < 18 rokov) neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Ťažká porucha funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu < 30 ml/min)

Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známy klinický význam vyšších expozícií (viac ako 10-násobných) dvoch primárnych metabolitov linezolidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, musí sa linezolid používať u týchto pacientov s mimoriadnou opatrnosťou a len vtedy, ak sa usúdi, že predpokladaný prínos prevažuje nad teoretickým rizikom.

Počas 3-hodinovej hemodialýzy sa odstráni približne 30 % dávky linezolidu, preto sa má linezolid dialyzovaným pacientom podávať až po dialýze. Hemodialýza čiastočne odstráni primárne metabolity linezolidu, ale koncentrácie týchto metabolitov sú po dialýze stále výrazne vyššie než tie, ktoré sú pozorované u pacientov bez poruchy funkcie obličiek alebo s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Linezolid sa preto u dialyzovaných pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek musí používať s mimoriadnou opatrnosťou a len vtedy, ak sa usúdi, že predpokladaný prínos prevažuje nad teoretickým rizikom.

Dosiaľ nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (*Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*; CAPD) alebo alternatívnu liečbu zlyhávania obličiek (inú než hemodialýza).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania. Klinické údaje sú však obmedzené, a preto sa odporúča používať linezolid u týchto pacientov len vtedy, ak sa usúdi, že očakávaný prínos liečby prevažuje nad teoretickým rizikom (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať intravenózne dvakrát denne.

Infúzny roztok sa má podávať počas 30 až 120 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Linezolid sa nesmie používať u pacientov, ktorí používajú akýkoľvek liek inhibujúci monoaminoxidázu A alebo B (napr. fenelzín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid) alebo dva týždne po užití takéhoto lieku.

Ak nie je k dispozícii zariadenie na dôkladné sledovanie pacienta a monitorovanie krvného tlaku, linezolid sa nemá podávať pacientom s nasledujúcimi základnými klinickými stavmi alebo pri súbežnom použití nasledujúcich liekov:

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, feochromocytómom, karcinoidom, tyreotoxikózou, bipolárnou depresiou, schizoafektívnou poruchou, akútnymi stavmi zmätenosti.
- Pacienti používajúci niektorý z nasledujúcich liekov: inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.4), tricyklické antidepresíva, agonisty sérotonínových 5-HT₁ receptorov (triptány), priamo a nepriamo účinkujúce sympatomimetiká (vrátane adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrínu a fenylpropanolamínu), vazopresorické látky (napr. epinefrín, norepinefrín), dopamínerné látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín alebo buspirón.

Údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že linezolid a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka, a preto sa má dojčenie ukončiť pred začatím a počas podávania linezolidu (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených linezolidom bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopeniu a trombocytopeniu). V prípadoch so známym výsledkom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po prerušení liečby linezolidom na úroveň hodnôt pred liečbou. Zdá sa, že riziko týchto účinkov súvisí s dĺžkou liečby. U starších pacientov liečených linezolidom môže byť vyššie riziko vzniku krvnej dyskrázie ako u mladších pacientov.

Trombocytopenia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, nezávisle od toho, či sú alebo nie sú hemodialyzovaní, a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí:

- majú už existujúcu anémiu, granulocytopeniu alebo trombocytopeniu;
- používajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmovať krvotvorbu alebo nežiaduco ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek;
- majú ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie pečene;

- dostávajú liečbu dlhšie ako 10-14 dní.

Linezolid sa má u týchto pacientov podávať, len ak je možné dôkladné sledovanie hladín hemoglobínu, krvného obrazu a počtu trombocytov.

Ak sa počas liečby linezolidom vyskytne závažná myelosupresia, liečba sa musí ukončiť, pokiaľ sa nepovažuje za absolútne nevyhnutné v nej pokračovať; v takomto prípade sa musí intenzívne sledovať krvný obraz a musia sa zaviesť príslušné liečebné postupy.

Okrem toho sa odporúča, aby sa u pacientov liečených linezolidom týždenne sledoval kompletný krvný obraz (vrátane hladín hemoglobínu, krvných doštičiek a celkového a diferenciálneho počtu leukocytov) bez ohľadu na východiskové hodnoty krvného obrazu.

U pacientov liečených linezolidom v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov („compassionate use“) dlhšie ako je odporúčaných 28 dní bol hlásený zvýšený výskyt závažnej anémie. Títo pacienti častejšie vyžadovali transfúziu krvi. Po uvedení lieku na trh boli taktiež hlásené prípady anémie vyžadujúcej transfúziu krvi, pričom viac prípadov sa vyskytlo u pacientov liečených linezolidom dlhšie ako 28 dní.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sideroblastickej anémie. Väčšina pacientov, u ktorých bol známy čas jej nástupu, bola liečená linezolidom dlhšie ako 28 dní. Po ukončení liečby linezolidom sa väčšina pacientov úplne alebo čiastočne zotavila po začatí liečby anémie alebo bez nej.

Rozdiel v mortalite v klinickom skúšaní u pacientov s infekciou krvného riečiska vyvolanou grampozitívnymi mikroorganizmami súvisiacou s katétrom

V otvorenom klinickom skúšaní u vážne chorých pacientov s infekciami súvisiacimi so zavedeným intravaskulárnym katétrom sa u pacientov liečených linezolidom pozorovala vyššia mortalita v porovnaní s pacientmi liečenými vankomycínom/dikloxacilínom/oxacilínom [78/363 (21,5 %) oproti 58/363 (16,0 %)]. Hlavným faktorom ovplyvňujúcim mieru mortality bol stav grampozitívnej infekcie na začiatku liečby. Miera mortality bola podobná u pacientov s infekciou vyvolanou iba grampozitívnymi mikroorganizmami (pomer pravdepodobnosti 0,96; 95% interval spoľahlivosti: 0,58-1,59), ale bola signifikantne vyššia ($p = 0,0162$) v skupine s linezolidom u pacientov s infekciami vyvolanými iným patogénom alebo u pacientov bez iniciálne preukázaného patogénu (pomer pravdepodobnosti 2,48; 95% interval spoľahlivosti: 1,38-4,46). Najväčší rozdiel sa vyskytol počas liečby a do 7 dní po ukončení podávania skúšaného lieku. Počas klinického skúšania získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v skupine s linezolidom a viac ich zomrelo na gramnegatívne alebo polymikrobiálne infekcie. Z toho dôvodu sa linezolid môže používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, keď nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.1). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou zameranou proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

Hnačka a kolitída súvisiaca s antibiotikami

Hnačka súvisiaca s antibiotikami a kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hnačky súvisiacej s *Clostridioides difficile* bola hlásená v súvislosti s používaním takmer všetkých antibiotík vrátane linezolidu, v rozsahu závažnosti od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne závažná hnačka počas alebo po použití linezolidu. V prípade podozrení alebo potvrdení na hnačku alebo kolitídu súvisiacu s antibiotikami sa má prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami vrátane linezolidu ukončiť a majú sa okamžite zaviesť adekvátne liečebné opatrenia. V takýchto situáciách sú kontraindikované lieky inhibujúce peristaltiku.

Laktátová acidóza

V súvislosti s liečbou linezolidom bola hlásená laktátová acidóza. Pacientom, u ktorých sa počas liečby linezolidom objavia prejavy a príznaky metabolickej acidózy vrátane opakovanej nauzey alebo vracania, bolesti brucha, nízkej hladiny bikarbonátov alebo hyperventilácie, sa musí poskytnúť okamžitá lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, v liečbe linezolidom sa má pokračovať, len ak prínos liečby preváži potenciálne riziká.

Porucha funkcie mitochondrií

Linezolid inhibuje mitochondriálnu syntézu proteínov. V dôsledku tejto inhibície môže dôjsť k nežiaducim udalostiam ako je laktátová acidóza, anémia a neuropatia (optická alebo periférna); tieto udalosti sú častejšie, ak sa liek používa dlhšie ako 28 dní.

Sérotonínový syndróm

Boli zaznamenané spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiace so súbežným používaním linezolidu a sérotonínerných látok, vrátane antidepresív ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov (pozri časť 4.5). Súbežné používanie linezolidu a sérotonínerných látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) okrem prípadov, kedy je súbežné používanie linezolidu a sérotonínerných látok nevyhnutné. V takýchto prípadoch majú byť pacienti starostlivo sledovaní kvôli prejavom a príznakom sérotonínového syndrómu, ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa tieto prejavy alebo príznaky vyskytnú, lekári majú zvážiť prerušenie podávania jednej alebo oboch látok; ak sa vysadí súbežne užívaná sérotonínerná látka, môžu sa vyskytnúť príznaky z vysadenia.

Rabdomyolýza

Pri používaní linezolidu bola hlásená rabdomyolýza. Linezolid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre rabdomyolýzu. Ak sa spozorujú prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy, liečba linezolidom sa má ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Hyponatriémia a SIADH

U niektorých pacientov liečených linezolidom sa pozorovala hyponatriémia a/alebo syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*; SIADH). Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sodíka v sére u pacientov s rizikom hyponatriémie, ako sú starší pacienti alebo pacienti užívajúcí lieky, ktoré môžu znižovať hladiny sodíka v krvi (napr. tiazidové diuretiká ako je hydrochlórtiazid).

Periférna a optická neuropatia

U pacientov liečených linezolidom bola hlásená periférna neuropatia ako aj optická neuropatia a optická neuritída, niekedy vedúca k strate videnia. Tieto hlásenia zahŕňali predovšetkým pacientov, ktorí boli liečení dlhšie ako maximálna odporúčaná dĺžka liečby 28 dní.

Všetci pacienti musia byť poučení, aby hlásili príznaky poškodenia zraku, ako sú zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny farebného videnia, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa. V takýchto prípadoch sa odporúča okamžité zhodnotenie a podľa potreby odporúčenie k oftalmológovi. Ak niektorí pacienti používajú linezolid dlhšie ako odporúčaných 28 dní, ich zrakové funkcie majú byť pravidelne kontrolované.

Ak sa vyskytne periférna alebo optická neuropatia, má sa zvážiť prínos ďalšieho užívania linezolidu oproti potenciálnym rizikám.

Riziko vzniku neuropatií sa môže zvýšiť, ak sa linezolid používa u pacientov, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali antimykobakteriálne lieky na liečbu tuberkulózy.

Krče

U pacientov liečených linezolidom bol hlásený výskyt kŕčov. Vo väčšine týchto prípadov mali pacienti výskyt záchvatov alebo rizikové faktory pre vznik záchvatov v anamnéze. Pacienti majú byť poučení, aby informovali svojho lekára, ak mali v minulosti záchvaty.

Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO), avšak v dávkach používaných pri antibakteriálnej liečbe nevykazuje antidepresívny účinok. Sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje zo štúdií liekových interakcií a zo štúdií bezpečnosti linezolidu, ak sa podáva pacientom so základným ochorením a/alebo súbežne užívajúcim lieky, ktoré by ich mohli vystaviť

riziku inhibície MAO. Preto sa použitie linezolidu v takýchto prípadoch neodporúča, pokiaľ nie je možné dôkladné sledovanie a monitorovanie pacienta (pozri časti 4.3 a 4.5).

Použitie s potravinami bohatými na tyramín

Pacienti musia byť upozornení, aby nejedli veľké množstvá potravín bohatých na tyramín (pozri časť 4.5).

Superinfekcia

Účinky liečby linezolidom na fyziologickú mikroflóru neboli v klinických skúšaniach hodnotené.

Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Napríklad približne u 3 % pacientov, ktorí počas klinických skúšaní používali odporúčané dávky linezolidu, sa vyskytli kandidózy súvisiace s liekom. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

Osobitné skupiny pacientov

Linezolid sa má podávať s mimoriadnou opatnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a len vtedy, ak sa usúdi, že predpokladaný prínos prevažuje nad teoretickým rizikom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča podávať linezolid len vtedy, ak predpokladaný prínos prevažuje nad teoretickým rizikom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zníženie fertility

Linezolid reverzibilne znižoval fertilitu a indukoval abnormálnu morfológiu spermií u dospelých samcov potkanov pri hladinách expozície približne rovnakých ako sú očakávané hladiny u ľudí; možné účinky linezolidu na mužský reprodukčný systém nie sú známe (pozri časť 5.3).

Klinické skúšania

Bezpečnosť a účinnosť linezolidu podávaného počas obdobia dlhšieho ako 28 dní nebola stanovená.

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa nesledovali pacienti s diabetickými léziami na dolných končatinách, dekubitmi alebo ischemickými léziami, s ťažkými popáleninami alebo gangrénou. Preto sú skúsenosti s používaním linezolidu v liečbe takýchto ochorení obmedzené.

Pomocné látky

Glukóza

Obsahuje približne 12 g glukózy v dávke (300 ml). Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Sodík

Tento liek obsahuje 114 mg sodíka v dávke (300 ml), čo zodpovedá 5,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO). K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje zo štúdií liekových interakcií a zo štúdií bezpečnosti linezolidu podávaného pacientom súbežne užívajúcim lieky, ktoré by ho mohli vystaviť riziku inhibície MAO. Preto sa použitie linezolidu v takýchto prípadoch neodporúča, pokiaľ nie je možné dôkladné sledovanie a monitorovanie pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

Možné interakcie vedúce k zvýšeniu krvného tlaku

U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenylpropanolamíniom-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylpropanolamínom spôsobilo priemerné zvýšenie systolického tlaku krvi

o 30-40 mmHg v porovnaní so zvýšením o 11-15 mmHg pri podávaní samotného linezolidu, o 14-18 mmHg pri podávaní samotného pseudoefedrínu alebo fenylpropanolamínu a o 8-11 mmHg pri podávaní placeba. U hypertenzných pacientov sa podobné štúdie neuskutočnili. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínerných látok, aby sa pri súbežnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

Možné sérotonínerné interakcie

U zdravých dobrovoľníkov sa skúmala možná lieková interakcia s dextrometorfánom. Dextrometorfán (v dvoch dávkach po 20 mg s odstupom 4 hodín) sa účastníkom podával samostatne alebo spolu s linezolidom. U zdravých osôb, ktoré užívali linezolid s dextrometorfánom, sa nepozorovali žiadne účinky sérotonínového syndrómu (zmätenosť, delírium, nepokoj, tremor, sčervenanie, potenie a hyperpyrexia).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh: Bolo zaznamenané jedno hlásenie o pacientovi, u ktorého sa prejavili účinky podobné sérotonínovému syndrómu počas používania linezolidu a dextrometorfánu, ktoré ustúpili po vysadení oboch liekov.

Počas klinického používania linezolidu so sérotonínernými látkami vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), a opioidov boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu Preto hoci je súbežné používanie kontraindikované (pozri časť 4.3), starostlivosť o pacientov, u ktorých je liečba linezolidom a sérotonínernými látkami nevyhnutná, je opísaná v časti 4.4.

Použitie s potravinami bohatými na tyramín

U osôb, ktoré dostávali súbežne linezolid a tyramín v dávke menšej ako 100 mg, sa nepozoroval žiadny signifikantný vzostup tlaku krvi. To naznačuje, že je nutné vyhýbať sa len nadmernému príjmu jedla a nápojov s vysokým obsahom tyramínu (napr. zrelé syry, kvasnicový extrakt, nedestilované alkoholické nápoje a výrobky z fermentovaných sójových bôbov, ako je sójová omáčka).

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Linezolid nie je v detegovateľnej miere metabolizovaný enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) u ľudí. Linezolid takisto neindukuje izoenzýmy P450 u potkanov. Preto sa s linezolidom neočakávajú žiadne liekové interakcie indukované CYP450.

Rifampicín

Účinok rifampicínu na farmakokinetiku linezolidu bol študovaný u šestnástich zdravých dospelých dobrovoľníkov mužov, ktorým sa podával linezolid 600 mg dvakrát denne počas 2,5 dňa spolu so 600 mg rifampicínu jedenkrát denne alebo bez neho počas 8 dní. Rifampicín znížil C_{max} linezolidu priemerne o 21 % [90 % IS, 15, 27] a AUC priemerne o 32 % [90 % IS, 27, 37]. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

Warfarín

Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10% zníženie priemerných maximálnych hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalised Ratio*, INR) s 5-percentným znížením AUC INR. Pre posúdenie klinického významu týchto nálezov sú údaje od pacientov, ktorí používali warfarín súbežne s linezolidom, nedostatočné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existujú obmedzené údaje o použití linezolidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Existuje potenciálne riziko u ľudí.

Linezolid sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné, t. j. len ak potenciálny prínos preváži teoretické riziko.

Dojčenie

Údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že linezolid a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka, a preto sa má dojčenie prerušiť pred začatím a počas podávania linezolidu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách spôsobil linezolid zníženie plodnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení na možný vznik závratov alebo príznakov zhoršenia zraku (ako je opísané v časti 4.4 a 4.8) počas používania linezolidu a majú byť poučení, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich objaví niektorý z týchto príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedená tabuľka uvádza zoznam nežiaducich účinkov lieku s frekvenciou založenou na údajoch zahrňujúcich všetky kauzality z klinických skúšaní, do ktorých bolo zaradených viac ako 6 000 dospelých pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávky linezolidu po dobu až 28 dní.

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami boli hnačka (8,9 %), nauzea (6,9 %), vracanie (4,3 %) a bolesť hlavy (4,2 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s liekom, ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli bolesť hlavy, hnačka, nauzea a vracanie. Asi 3 % pacientov prerušili liečbu kvôli výskytu nežiaducej reakcie spojenej s liekom.

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú zahrnuté v tabuľke.

Nižšie uvedené nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby linezolidom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	kandidóza, orálna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolitídy*, vaginitída		
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia*, anémia*†	pancytopenia*, leukopenia*, neutropenia, eozinofília	sideroblastová anémia*	myelosupresia*
Poruchy imunitného systému			anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatriémia, hypoglykémia	laktátová acidóza*	
Psychické poruchy	insomnia			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, zmeny vnímania chuti (kovová chuť), závrat	krče*, periférna neuropatia*, hypestézia, parestézia		sérotonínový syndróm**

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy oka		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny v zornom poli*	optická neuritída*, strata videnia*, zmeny v zrakovej ostrosti*, zmeny vo vnímaní farieb*
Poruchy ucha a labirintu		tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)		
Poruchy ciev	hypertenzia	tranzitórny ischemický atak, flebitída, tromboflebitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo celková bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, suchosť v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena farby alebo porucha jazyka	povrchové zafarbenie zubov, čierny chlpatý jazyk	
Poruchy pečene a žľových ciest	abnormálne výsledky funkčných pečeneových testov; zvýšenie hodnôt AST, ALT alebo alkalickej fosfatázy	zvýšenie hodnôt celkového bilirubínu		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie, vyrážka	angioedém, urtikária, bulózna dermatitída, dermatitída, diaforéza	toxická epidermálna nekrolýza [#] , Stevensov-Johnsonov syndróm [#] , hypersenzitívna vaskulitída	alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			rabdomyolýza*	
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi	zlyhávanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, polyúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálne poruchy		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, lokalizovaná bolesť	triaška, únava, bolesť v mieste podania injekcie, zvýšený pocit smädu		

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Biochémia</u> Zvýšená hladina LDH, kreatínfosfokinázy, lipázy, amylázy alebo glukózy stanovenej po jedle. Znížené hladiny celkových bielkovín, albumínu, sodíka alebo vápnika. Zvýšená alebo znížená hladina draslíka alebo bikarbonátu. <u>Hematológia</u> Zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov. Znížená hladina hemoglobínu, hematokritu alebo počtu erytrocytov. Zvýšený alebo znížený počet trombocytov alebo leukocytov.	<u>Biochémia</u> Zvýšená hladina sodíka alebo vápnika. Znížená hladina glukózy stanovenej po jedle. Zvýšená alebo znížená hladina chloridov. <u>Hematológia</u> Zvýšený počet retikulocytov. Znížený počet neutrofilov.		

* Pozri časť 4.4.

** Pozri časti 4.3 a 4.5.

Frekvencia nežiaduceho účinku bola odhadnutá použitím „Pravidla 3“.

† Pozri nižšie.

Nasledujúce nežiaduce účinky linezolidu sa v zriedkavých prípadoch považovali za závažné: lokalizovaná bolesť brucha, tranzitórne ischemické ataky a hypertenzia.

† V kontrolovaných klinických skúšaniach, v ktorých sa linezolid podával počas až 28 dní, bola u 2,0 % pacientov hlásená anémia. U pacientov so život ohrozujúcimi infekciami a súčasnými komorbiditami, ktorí boli zaradení do programu umožňujúceho poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov („compassionate use“), bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyvinula anémia pri užívaní linezolidu ≤ 28 dní, 2,5 % (33/1 326) v porovnaní s 12,3 % (53/430) pri liečbe > 28 dní. Percentuálny podiel prípadov, u ktorých sa v dôsledku liečby vyvinula závažná forma anémie vyžadujúca transfúziu krvi, bol u pacientov liečených ≤ 28 dní 9 % (3/33) a u pacientov liečených > 28 dní 15 % (8/53).

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje z klinických skúšaní u viac ako 500 pediatrických pacientov (od narodenia do 17 rokov) nenaznačujú, že by sa bezpečnostný profil linezolidu u pediatrických pacientov líšil od bezpečnostného profilu u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe špecifické antidotum.

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Avšak nasledujúce informácie môžu byť užitočné:

Odporúča sa podporná liečba spolu s udržiavaním glomerulárnej filtrácie. Približne 30 % dávky linezolidu sa odstráni počas trojhodinovej hemodialýzy, ale nie sú k dispozícii údaje o odstránení linezolidu peritoneálnou dialýzou alebo hemoperfúziou. Dva primárne metabolity linezolidu sa tiež do určitej miery odstraňujú hemodialýzou.

Prejavmi toxicity po dávkach linezolidu 3 000 mg/kg/deň u potkanov boli znížená aktivita a ataxia, zatiaľ čo u psov, ktorým sa podával linezolid v dávke 2 000 mg/kg/deň, sa vyskytlo vracanie a triaška.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné antibiotiká, ATC kód: J01XX08.

Všeobecné vlastnosti

Linezolid je syntetická antibakteriálna látka, ktorá patrí do novej triedy antimikrobiálnych látok, oxazolidinónov. *In vitro* je účinný proti aeróbnym grampozitívnym baktériám a anaeróbnym mikroorganizmom. Linezolid selektívne inhibuje syntézu bakteriálnych bielkovín pomocou jedinečného mechanizmu účinku. Špecificky sa viaže na príslušné miesto na bakteriálnom ribozóme (23S podjednotky 50S) a bráni tak tvorbe funkčného iniciačného komplexu 70S, ktorý je základnou zložkou translačného procesu.

Postantibiotický účinok (*PostAntibiotic Effect*, PAE) linezolidu pre *Staphylococcus aureus* bol *in vitro* približne 2 hodiny. Pri jeho stanovení na zvieracích modeloch bol PAE *in vivo* 3,6 hodiny pre *Staphylococcus aureus* a 3,9 hodiny pre *Streptococcus pneumoniae*. V štúdiách na zvieratách bol kľúčovým farmakodynamickým parametrom účinnosti čas, za ktorý plazmatické hladiny linezolidu prevýšili minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) infikujúceho mikroorganizmu.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) pre testovanie citlivosti boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) pre linezolid a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie pre vybrané druhy sa líši geograficky a v čase, preto sú potrebné miestne údaje o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Kategória

Citlivé organizmy

Grampozitívne aeróby:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Koaguláza-negatívne stafylokoky

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Streptokoky skupiny C

Streptokoky skupiny G

Grampozitívne anaeróby:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus species

Rezistentné organizmy

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria species
Enterobacteriaceae
Pseudomonas species

* Klinická účinnosť pre citlivé izoláty sa potvrdila v schválených klinických indikáciách.

Aj keď linezolid vykazuje *in vitro* určitú účinnosť voči *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae*, údaje na potvrdenie klinickej účinnosti sú nedostatočné.

Rezistencia

Skrížená rezistencia

Mechanizmus účinku linezolidu sa líši od iných tried antibiotík. Štúdie *in vitro* s klinickými izolátmi (vrátane stafylokokov rezistentných na meticilín, enterokokov rezistentných na vankomycín a streptokokov rezistentných na penicilín a erytromycín) ukazujú, že linezolid je zvyčajne účinný proti mikroorganizmom, ktoré sú rezistentné na jednu alebo viac tried antimikrobiálnych látok.

Rezistencia na linezolid súvisí s bodovými mutáciami na 23S rRNA.

Tak ako sa zaznamenalo pri iných antibiotikách, pri použití u pacientov s ťažko liečiteľnými infekciami a/alebo pri dlhodobej liečbe, bol aj pri linezolide pozorovaný náhly pokles citlivosti. Rezistencia na linezolid bola hlásená pri enterokokoch, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívnych stafylokokoch. Toto sa vo všeobecnosti dáva do súvislosti s predĺženou dobou liečby a prítomnosťou protetických materiálov alebo nedrénovaných abscesov. Ak sa v nemocnici potvrdí výskyt organizmov rezistentných na antibiotiká, je potrebné sprísniť opatrenia na kontrolu infekcií.

Informácie z klinických skúšaní

Štúdie v pediatrickej populácii

V otvorenej štúdii bola účinnosť linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodín) porovnávaná s vankomycínom (10-15 mg/kg každých 6-24 hodín) pri liečbe infekcií spôsobených suspektnými alebo potvrdenými rezistentnými grampozitívnymi patogénmi (vrátane nozokomiálnej pneumónie, komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr, bakteriémie súvisiacej so zavedením katétra, bakteriémie neznámeho pôvodu a iných infekcií) u detí od narodenia do 11 rokov. Miera klinického vyliečenia v klinicky hodnotiteľnej populácii bola 89,3 % (134/150) pre linezolid a 84,5 % (60/71) pre vankomycín (95 % IS: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linezolid obsahuje predovšetkým (s)-linezolid, ktorý je biologicky aktívny a metabolizuje sa na inaktívne metabolity.

Absorpcia

Linezolid sa rýchlo a extenzívne absorbuje po perorálnom podaní. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 2 hodín od podania. Absolútna biologická dostupnosť linezolidu po perorálnom podaní (perorálne a intravenózne podanie v skríženej štúdii) je úplná (približne 100 %).

Absorpciu signifikantne neovplyvňuje príjem potravy a absorpcia perorálnej suspenzie je podobná tej, ktorá sa dosahuje u filmom obalených tabliet.

Hodnoty $C_{\max}$ a $C_{\min}$ linezolidu v plazme (priemerné hodnoty a [SD]) v rovnovážnom stave po podaní 600 mg intravenózne dvakrát denne boli 15,1 [2,5] mg/l a 3,68 [2,68] mg/l, v uvedenom poradí.

V ďalšej štúdii sa po perorálnom podávaní 600 mg linezolidu dvakrát denne až do rovnovážneho stavu stanovili $C_{\max}$ a $C_{\min}$ na 21,2 [5,8] mg/l a 6,15 [2,94] mg/l, v uvedenom poradí. Rovnovážny stav sa dosiahne na druhý deň podávania.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých dospelých osôb je priemerne asi 40-50 litrov a približuje sa k celkovému objemu vody v organizme. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 31 % a nie je závislá od koncentrácie.

Koncentrácie linezolidu sa stanovovali v rôznych telesných tekutinách u obmedzeného počtu účastníkov v štúdiách s opakovaným podávaním. Pomer koncentrácie linezolidu v slinách a v pote vzhľadom ku koncentrácii v plazme bol 1,2:1,0 a 0,55:1,0, v uvedenom poradí. Pomer $C_{\max}$ v rovnovážnom stave meraný v tekutine epitelálnej výstelky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0, v uvedenom poradí. V štúdii s malým počtom účastníkov s ventrikuloperitoneálnym skratom (shuntom) a v podstate bez príznakov meningitídy bol po viacnásobnom podaní linezolidu pomer $C_{\max}$ v cerebrospinálnej tekutine k plazmatickej koncentrácii 0,7:1,0.

Biotransformácia

Linezolid sa primárne metabolizuje oxidáciou morfolínového kruhu, čo vedie predovšetkým k vzniku dvoch neaktívnych derivátov karboxylovej kyseliny s otvoreným kruhom; metabolit kyseliny aminoetoxyoctovej (PNU-142300) a metabolit hydroxyetylglycínu (PNU-142586). Metabolit hydroxyetylglycínu (PNU-142586) prevažuje medzi metabolitmi u človeka, a predpokladá sa, že vzniká neenzymatickým procesom. Metabolit kyseliny aminoetoxyoctovej (PNU-142300) je prítomný v menšom množstve. Určili sa aj nevýznamné množstvá ďalších neaktívnych metabolitov.

Eliminácia

U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa linezolid v rovnovážnom stave vylučuje predovšetkým do moču ako PNU-142586 (40 %), pôvodná látka (30 %) a PNU-142300 (10 %). V stolici sa nezistilo prakticky žiadne množstvo pôvodnej látky, zatiaľ čo približne 6 % z každej dávky sa objavilo v stolici ako PNU-142586 a 3 % ako PNU-142300. Eliminačný polčas linezolidu je priemerne asi 5-7 hodín.

Mimoobličkový klírens predstavuje približne 65 % celkového klírensu linezolidu. So zvyšujúcimi sa dávkami linezolidu sa v jeho klírense pozoruje malý stupeň nelinearity. Zdá sa, že je to dôsledok nižšieho obličkového a mimoobličkového klírensu pri vyšších koncentráciách linezolidu. Rozdiel v klírense je však malý a nemá vplyv na zdanlivý eliminačný polčas.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol po jednorazovom podaní 600 mg 7- až 8-násobný vzostup plazmatických hladín dvoch hlavných metabolitov linezolidu. Nezistilo sa však zvýšenie AUC pôvodnej látky. Aj keď sa hemodialýzou odstráni časť hlavných metabolitov, po jednorazovom podaní 600 mg boli plazmatické hladiny metabolitov po hemodialýze stále výrazne vyššie ako boli pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

U 24 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pričom 21 z nich bolo na pravidelnej hemodialýze, boli po niekoľkých dňoch podávania linezolidu maximálne plazmatické koncentrácie dvoch hlavných metabolitov asi 10-násobne vyššie ako boli pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické koncentrácie linezolidu neboli ovplyvnené.

Klinický význam týchto pozorovaní nebol stanovený, keďže v súčasnosti sú dostupné len obmedzené údaje o bezpečnosti lieku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje nasvedčujú, že farmakokinetika linezolidu, PNU-142300 a PNU-142586 sa nemení u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (t. j. trieda A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). Farmakokinetika linezolidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (t. j. trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nebola hodnotená. Keďže sa však linezolid metabolizuje neenzymatickou cestou, nepredpokladá sa významné ovplyvnenie jeho metabolizmu pri poruche funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia (< 18 rokov veku)

Údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu v pediatrickej populácii (< 18 rokov veku) sú nedostatočné, a preto sa používanie linezolidu v tejto vekovej skupine neodporúča (pozri časť 4.2). Na určenie bezpečnosti a účinnosti odporúčaného dávkovania sú potrebné ďalšie štúdie. Farmakokinetické štúdie naznačujú, že po jednorazovej dávke a opakovaných dávkach u detí (vo veku 1 týždeň až 12 rokov) klírens linezolidu (vypočítaný na základe telesnej hmotnosti v kg) bol vyšší u pediatrických pacientov ako u dospelých, ale znižoval sa so zvyšujúcim sa vekom.

U detí vo veku 1 týždeň až 12 rokov podávanie 10 mg/kg každých 8 hodín denne viedlo k expozícii približujúcej sa tej, ktorá je dosiahnutá pri dávkovaní 600 mg dvakrát denne u dospelých.

U novorodencov do 1 týždňa veku sa systémový klírens linezolidu (vypočítaný na základe telesnej hmotnosti v kg) v prvom týždni života rýchlo zvyšuje. Preto budú mať novorodenci, ktorým sa podáva 10 mg/kg každých 8 hodín denne, najväčšiu systémovú expozíciu v prvý deň po pôrode. Pri tomto dávkovacom režime sa však počas prvého týždňa života neočakáva nadmerná akumulácia, keďže klírens sa v tomto období rýchlo zvyšuje.

U dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) bola farmakokinetika linezolidu podobná ako u dospelých po dávke 600 mg. Preto dospievajúci, ktorým bude podávaných 600 mg každých 12 hodín denne, budú mať podobnú expozíciu ako u dospelých užívajúcich rovnakú dávku.

U pediatrických pacientov s ventrikuloperitoneálnym skratom (shuntom), ktorým bol podávaný linezolid 10 mg/kg buď každých 12 alebo 8 hodín, boli zaznamenané rôzne koncentrácie linezolidu v mozgovomiechovom moku po podaní buď jednorazovej alebo opakujúcich sa dávok linezolidu. Terapeutické koncentrácie sa v moku nedosiahli ani neudržali konzistentne. Preto sa neodporúča používať linezolid na empirickú liečbu pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému.

Starší pacienti

U starších pacientov vo veku 65 rokov a viac sa farmakokinetika linezolidu signifikantne nemení.

Ženy

Ženy majú o niečo menší distribučný objem ako muži a priemerná hodnota klírensu sa u nich znižuje po korekcii na telesnú hmotnosť približne o 20 %. U žien sú vyššie plazmatické koncentrácie, čo možno čiastočne pripísať rozdielu v telesnej hmotnosti. Keďže však priemerný polčas linezolidu nie je signifikantne odlišný u mužov a u žien, nepredpokladá sa, že plazmatické koncentrácie u žien značne prevýšia už stanovené koncentrácie, ktoré sú dobre tolerované, a preto nie je potrebná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Linezolid znižuje fertilitu a reprodukčné schopnosti u samcov potkanov pri expozičných hladinách približne rovnakých ako u človeka. U pohlavne dospelých zvierat boli tieto účinky reverzibilné. Neboli však reverzibilné u mladých zvierat, ktorým sa linezolid podával počas takmer celého obdobia pohlavného dozrievania. Zaznamenala sa abnormálna morfológia spermií v semenníkoch dospelých

potkanov a hypertrofia epiteliálnych buniek a hyperplázia nadsemenníkov. Zdá sa, že linezolid ovplyvňuje dozrievanie spermatozoí u potkanov. Suplementácia testosterónu nemala žiadny vplyv na linezolidom vyvolané zmeny fertility. Hypertrofia nadsemenníkov sa nepozorovala u psov liečených počas 1 mesiaca, hoci u nich boli zjavné zmeny v hmotnosti prostaty, semenníkov a nadsemenníkov.

Štúdie reprodukčnej toxicity u myší a u potkanov nepreukázali žiadny dôkaz o teratogénnych účinkoch pri expozičných hladinách 4-násobných alebo ekvivalentných hladinám predpokladaným u ľudí.

Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili materskú toxicitu u gravidných myší a súviseli so zvýšeným odumieraním embryí, vrátane zníženého počtu mláďat vo vrhu, zníženou hmotnosťou plodov a zvýšenou genetickou predispozíciou na odchýlky hrudnej kosti u príslušného kmeňa myší.

U potkanov sa pozoroval mierne toxický účinok na gravidné samice pri expozíciách nižších ako sú predpokladané klinické expozície. Zaznamenala sa mierna toxicita pre plod, ktorá sa prejavila jeho zníženou hmotnosťou, zníženou osifikáciou hrudnej kosti a rebier pred ich zrastom, zníženým prežívaním mláďat a miernym spomalením dozrievania. Pri párení sa u týchto zvierat pozorovali reverzibilné zvýšené pre-implantačné straty závislé od dávky so zodpovedajúcim poklesom fertility.

U králikov bola zaznamenaná znížená hmotnosť plodu iba pri toxicite u matky (klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy) pri hodnotách expozície 0,06-násobne nižšej v porovnaní s predpokladanou expozíciou u ľudí na základe AUC. Je známe, že tento druh je citlivý na účinky antibiotík.

Linezolid a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov a pozorované koncentrácie v mlieku boli vyššie než v plazme matky.

U potkanov, ktorým sa podával linezolid perorálne počas 6 mesiacov v dávke 80 mg/kg/deň, bola pozorovaná nezvratná, minimálna až mierna axonálna degenerácia sedacieho nervu; minimálna degenerácia sedacieho nervu bola pri tejto dávke tiež pozorovaná u 1 samca pri nekropsii vykonanej v 3. mesiaci. Bolo vykonané senzitivne morfológické hodnotenie perfúzie pevných tkanív, aby sa zistili dôkazy degenerácie zrakového nervu. Minimálna až mierna degenerácia zrakového nervu bola evidentná u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch podávania, ale priamy vzťah k liečbe je nejasný z dôvodu akútneho charakteru nálezu a jeho asymetrického rozloženia. Pozorovaná degenerácia zrakového nervu bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou jednostrannou degeneráciou zrakového nervu u starších potkanov a môže byť exacerbáciou zmeny základného stavu.

Linezolid vyvoláva reverzibilnú myelosupresiu u potkanov a psov.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem tých, ktoré sú uvedené v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Štúdie karcinogenity/onkogenicity neboli uskutočnené, keďže sa liek podáva krátkodobo a kvôli neprítomnosti genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát glukózy
citrónan sodný
kyselina citrónová
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Do roztoku sa nesmú pridávať žiadne aditíva. Ak sa linezolid podáva súbežne s inými liekmi, každý liek sa musí podať oddelene podľa príslušných pokynov na spôsob podávania. Ak sa používa tá istá intravenózna súprava pre následné podanie infúzií niekoľkých liekov, súprava sa musí prepláchnuť pred a po podaní linezolidu kompatibilným infúznym roztokom (pozri časť 6.6).

Je známe, že linezolid je fyzikálne inkompatibilný s nasledujúcimi zlúčeninami: amfotericín B, chlórpromazínium-chlorid, diazepam, pentamidínium-izetionát, erytromycínium-laktobionát, sodná soľ fenytoínu a sulfametoxazol/trimetoprim. Okrem toho je chemicky inkompatibilný s disodnou soľou ceftriaxónu.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením: 2 roky.

Po otvorení:

Chemická a fyzikálna stabilita lieku bola preukázaná po dobu 24 hodín pri 25 °C a pri 2-8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia nevytvorí riziko kontaminácie, je nutné liek použiť okamžite. Pokiaľ nie je roztok okamžite použitý, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Až do času použitia uchovávajte v pôvodnom obale (vonkajšia fólia a škatuľa) na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

300 ml roztoku v jednorazovom, pripravenom na použitie, viacvrstvovom infúznom vaku z polyolefinovej fólie bez obsahu PVC s polyizoprénovou plastovou portovou hadičkou a polykarbonátovým „twist-off“ konektorom. Vaky sú zatavené vo fóliovom laminátovom obale (polyester/polypropén hliníkový film). Vaky sú balené v kartónovej škatuli.

Veľkosť balenia: 1 alebo 10 infúzných vakov.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Odstráňte vonkajšiu fóliu až tesne pred použitím, potom pevným stlačením vaku skontrolujte, či nedochádza k malým únikom roztoku. Ak vak presakuje, nepoužívajte ho, pretože sterilita roztoku môže byť narušená.

Pred použitím sa má liek vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže len číry roztok bez viditeľných tuhých častíc.

Nepoužívajte tieto vaky v sériových spojeniach. Všetok nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný. Nepoužívajte znovu čiastočne použité vaky.

Infúzny roztok Linezolid Kalceks je kompatibilný s nasledujúcimi roztokmi:

- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5%);
- infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);

- Ringerov injekčný roztok s laktátom (Hartmannov roztok).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0293/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026