

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Accord 600 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 0,82 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až takmer biele oválne približne 18,5 mm dlhé a 9,5 mm široké bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným "EQ1" na jednej strane a hladké na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### **Nozokomiálna pneumónia**

##### **V komunite získaná pneumónia**

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

Linezolid nie je účinný na liečbu infekcií vyvolaných gramnegatívnymi patogénmi. Ak sa potvrdí prítomnosť gramnegatívneho patogénu, alebo ak existuje podozrenie naň, musí sa začať súbežne so špecifickou liečbou proti gramnegatívnym patogénom.

##### **Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.4)**

Linezolid Accord 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. U pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, sa má linezolid používať len vtedy, keď nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.4). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou 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

Linezolid sa môže používať ako úvodná liečba vo forme infúzneho roztoku, filmom obalených tabliet alebo perorálnej suspenzie. U pacientov, u ktorých sa začne liečba parenterálnou formou, sa môže pokračovať ktoroukoľvek perorálnou formou, ak je to klinicky indikované. V takomto prípade nie je potrebná úprava dávky, pretože linezolid má biologickú dostupnosť po perorálnom podaní približne 100 %.

### Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých:

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

Nasledujúce odporúčania týkajúce sa dĺžky liečby zohľadňujú poznatky z klinických skúšok. Pri niektorých typoch infekcií môžu byť vhodné kratšie liečebné režimy, ale tieto neboli predmetom skúmania v klinických skúškach.

Maximálna dĺžka liečby je 28 dní. Bezpečnosť a účinnosť liečby linezolidom, trvajúcej dlhšie ako 28 dní, neboli stanovené (pozri časť 4.4).

Pri infekciách spojených so sprievodnou bakterémiou nie je potrebné zvýšenie odporúčanej dávky, ani dĺžky liečby.

Odporúčané dávkovanie pre infúzny roztok a tablety alebo granulát na perorálnu suspenziu je identické a je nasledovné:

Infekcie	Dávka	Dĺžka liečby
Nozokomiálna pneumónia	600 mg dvakrát denne	10 – 14 po sebe nasledujúcich dní
V komunite získaná pneumónia		
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív		

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť podávania linezolidu deťom vo veku < 18 rokov nebola stanovená. Údaje, ktoré s v súčasnosti dostupné, sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania dávkovania..

### Staršie osoby

Nie je potrebná úprava dávkovania.

### Porucha funkcie obličiek:

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

### Závažná porucha funkcie obličiek (t.j. klirens kreatinínu < 30 ml/min):

Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známa klinická významnosť vyšších expozícií (viac ako 10-násobných) dvoma primárnymi metabolitmi linezolidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, musí sa linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatnosťou a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

Počas 3-hodinovej hemodialýzy sa odstráni približne 30 % dávky linezolidu, preto sa má linezolid pacientom v hemodialyzačnom programe podávať až po dialýze. Hemodialýza čiastočne odstráni primárne metabolity linezolidu, ale koncentrácie týchto metabolitov sú aj po dialýze výrazne vyššie ako tie, ktoré sú pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Linezolid sa preto musí používať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú dialýzu a až po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD) alebo alternatívnu liečbu obličkového zlyhania (inú ako hemodialýza).

#### Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania. Klinické údaje sú však obmedzené, a preto sa odporúča používať linezolid u týchto pacientov až po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podávať perorálne dvakrát denne.

Cesta podania: Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé s malým množstvom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na linezolid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Linezolid sa nemá používať u pacientov, ktorí užívajú akýkoľvek liek inhibujúci monoaminoxidázu A alebo B (napr. fenzalín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid), alebo ak užívali takýto liek počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Ak nie je možné dôkladné sledovanie pacienta a monitorovanie krvného tlaku, linezolid sa nemá podávať pacientom s nasledujúcimi základnými ochoreniami alebo pacientom súbežne používajúcim nasledujúce lieky:

- 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-HT<sub>1</sub> receptorov (triptány), priamo a nepriamo účinkujúce sympatomimetiká (vrátane adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrínu a fenypropamolamínu), vazopresorické látky (napr. adrenalín, noradrenalín), dopamínergické látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín alebo buspirón.

Údaje z pokusov na zvieratách ukazujú, 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).

Linezolid Accord obsahuje sójový lecitín, ktorý môže obsahovať arašidový proteín. V Európskom liekopise (Ph. Eur.) nie je opísaný test na prítomnosť reziduálneho proteínu.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Myelosupresia

U pacientov, ktorí používali linezolid, bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopeniu a trombocytopeniu). V prípadoch so zdokumentovaným priebehom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po prerušení liečby linezolidom na úroveň hodnôt pred liečbou. Zdá sa, že riziko týchto účinkov súvisí s dĺžkou liečby. Starší pacienti, používajúci linezolid, môžu mať vyššie riziko dyskrázie krvi ako mladší pacienti. Trombocytopenia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, nezávisle od toho, či sú hemodialyzovaní, a u pacientov so stredne závažnou až závažnou 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 závažnú poruchu funkcie obličiek alebo stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene; používajú linezolid dlhšie ako 10 – 14 dní. Linezolid sa má takýmto pacientom 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, s výnimkou, keď sa lekár domnieva, že je absolútne nevyhnutné v nej pokračovať a v takomto prípade sa musí intenzívne monitorovať krvný obraz a musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

Okrem toho sa odporúča, aby sa týždenne monitoroval kompletný krvný obraz nezávisle od východiskových hodnôt krvného obrazu (vrátane hladín hemoglobínu, krvných doštičiek a celkového a diferenciálneho počtu leukocytov) u pacientov, ktorí používajú linezolid.

V programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“), bol hlásený zvýšený výskyt závažnej anémie u pacientov liečených linezolidom dlhšie ako je maximálna odporúčaná dĺžka liečby 28 dní. 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 sa hlásili prípady sideroblastickej anémie. Pokiaľ nebol známy čas jej nástupu, väčšina pacientov dostávala liečbu linezolidom dlhšie ako 28 dní. Väčšina pacientov sa úplne alebo čiastočne vyliečila po ukončení liečby linezolidom spolu s liečbou anémie alebo bez nej.

##### Nevyváženosť mortality v klinických skúšaníach u pacientov s infekciami krvného obehu spôsobenými grampozitívnymi baktériami v súvislosti so zavedením katétra

V otvorenej štúdií, do ktorej boli zaradení závažne chorí pacienti s infekciami súvisiacimi so zavedenými intravaskulárnymi katétami, 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, ktorý ovplyvnil mortalitu, bola skutočnosť, či sa pri vstupnom vyšetrení potvrdilo, že išlo o infekciu vyvolanú grampozitívnym mikroorganizmom. Mortalita bola porovnateľná medzi skupinami pacientov, ktorí mali infekciu vyvolanú čisto grampozitívnymi mikroorganizmami (odds ratio 0,96; 95 % interval spoľahlivosti: 0,58-1,59), ale bola signifikantne vyššia ( $p = 0,0162$ ) v ramene s linezolidom u pacientov, ktorí mali pri vstupnom vyšetrení potvrdený iný patogén, alebo nemali diagnostikovaný žiadny patogén (odds ratio 2,48; 95 % interval spoľahlivosti: 1,38 - 4,46). Najvýraznejší nepomer sa vyskytol počas liečby a do 7 dní od ukončenia podávania skúšaného lieku. Počas štúdie získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v ramene 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 proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

### Hnačka a kolitída súvisiace s liečbou antibiotikami

Hnačka a kolitída súvisiace s liečbou antibiotikami, vrátane pseudomembránovej kolitídy a hnačky súvisiacej s *Clostridium difficile*, bola hlásená v súvislosti s používaním takmer všetkých antibiotík vrátane linezolidu a môže byť v rozsahu závažnosti od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Preto je dôležité zvažovať túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne závažná hnačka počas alebo po použití linezolidu. Ak sa potvrdila alebo existuje podozrenie na hnačku súvisiacu s liečbou antibiotikami a kolitídu súvisiacu s liečbou antibiotikami, liečba antibakteriálnymi liečivami vrátane linezolidu sa má 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. Dôsledkom tejto inhibície môže byť laktátová acidóza, anémia a neuropatia (optická a periférna); tieto udalosti sú častejšie, ak sa liek používa dlhšie ako 28 dní.

### Sérotonínový syndróm

Boli hlásené spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiace so súbežným používaním linezolidu a sérotonínergických látok vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidy (pozri časť 4.5). Súbežné používanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) okrem prípadov, kedy je súbežné používanie linezolidu a sérotonínergických 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 vyskytnú prejavy alebo príznaky, lekári majú zvažovať vysadenie jednej alebo oboch liečiv; ak sa vysadí súbežne užívaná sérotonínergická látka, môžu sa vyskytnúť symptómy z vysadenia.

### Rabdomyolýza

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

### Hyponatrémia a SIADH

U niektorých pacientov liečených linezolidom sa pozorovala hyponatrémia a/alebo syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). U pacientov s rizikom hyponatrémie, ako sú starší pacienti alebo pacienti, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu znižovať hladiny sodíka v krvi (napr. tiazidové diuretiká, ako je hydrochlórtiazid), sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových hladín sodíka.

### Periférna a optická neuropatia

U pacientov liečených linezolidom bola hlásená periférna neuropatia a tiež optická neuropatia a optická neuritída, niekedy vedúce ku strate zraku; tieto hlásenia boli primárne u tých pacientov, ktorí boli liečení dlhšie ako je 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 porucha zorného poľa. V týchto

prípadoch sa odporúča okamžité oftalmologické vyšetrenie. Ak niektorí pacienti používajú linezolid dlhšie ako je odporúčaná dĺžka liečby 28 dní, ich zrak má byť pravidelne vyšetrovaný.

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

Ak linezolid používajú pacienti, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali antimykobakteriálne lieky na liečbu tuberkulózy, môžu mať vyššie riziko vzniku neuropatií.

### Krčče

U pacientov liečených linezolidom bol hlásený výskyt krčvov. Vo väčšine týchto prípadov boli hlásené záchvaty v anamnéze alebo rizikové faktory pre záchvaty. Pacienti majú byť poučení, aby informovali svojho lekára, ak sa u nich niekedy vyskytli záchvaty.

### Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibitor monoaminoxidázy (MAOI), avšak v dávkach používaných na antibakteriálnu liečbu nevykazuje antidepresívny účinok. Existujú len veľmi obmedzené údaje zo štúdií o interakciách a o bezpečnosti linezolidu, ak sa podáva pacientom so sprievodným ochorením a/alebo so súbežne používanými liekmi, ktoré by mohli predstavovať riziko 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 normálnu flóru neboli v klinických skúškach hodnotené.

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

### Osobitné populácie

Linezolid sa má používať so zvláštnou opatnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a len vtedy, ak predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča podávať linezolid len vtedy, ak predpokladaný prínos liečby prevýši teoretické riziko (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 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 neboli stanovené. V kontrolovaných klinických skúškach 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.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAOI). Údaje zo štúdií o interakciách a o bezpečnosti linezolidu podávaného pacientom súbežne používajúcim lieky, ktoré by mohli predstavovať riziko inhibície MAO sú veľmi obmedzené. 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 ku zvýšeniu krvného tlaku

U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenypropolanolamínium-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenypropolanolamínium-chloridom 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 fenypropolanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placebo. Podobné štúdie sa neuskutočnili u hypertenzných osôb. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínergických liečiv, aby sa pri súbežnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

### Možné sérotonínergické interakcie

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

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

Počas klinického používania linezolidu so sérotonínergickými liečivami, vrátane antidepresív, ako sú inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidy, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, keďže je súbežné používanie kontraindikované (pozri časť 4.3), starostlivosť o pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami nevyhnutná, je opísaná v časti 4.4.

### Použitie s potravinami bohatými na tyramín

U osôb, ktoré používali súbežne linezolid a tyramín v dávke menšej ako 100 mg, sa nepozorovala žiadna signifikantná odpoveď v zmysle vzostupu tlaku krvi. To naznačuje, že je nutné vyhýbať sa len požitiu nadmerných množstiev potravy 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 sa detekovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánných izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzy my P450 u potkanov. Preto sa u linezolidu nepredpokladajú žiadne liekové interakcie indukované CYP450.

#### *Rifampicín*

Účinok rifampicínu na farmakokinetiku linezolidu bol študovaný u šestnástich zdravých dospelých dobrovoľníkov mužov, ktorým sa podávalo 600 mg linezolidu dvakrát denne počas 2,5 dňa spolu so 600 mg rifampicínu jedenkrát denne počas 8 dní alebo bez rifampicínu. Rifampicín znížil  $C_{max}$  linezolidu priemerne o 21 % [90 % CI, 15, 27] a AUC priemerne o 32 % [90 % CI, 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 %-né zníženie priemerných maximálnych hodnôt INR s 5 %-ným znížením AUC INR. Pre posúdenie klinického významu týchto nálezov sú údaje od pacientov, ktorí používali warfarín spoločne s linezolidom, nedostatočné.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití linezolidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí existuje.

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

### Dojčenie

Údaje z pokusov na zvieratách ukazujú, 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 linezolid spôsobil zníženie fertility (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 neviedli vozidlá, ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich objaví niektorý z týchto príznakov.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledujúca tabuľka uvádza prehľad nežiaducich účinkov lieku s frekvenciami založenými na dátach z klinických štúdií počas ktorých viac ako 6000 dospelých pacientov dostávalo odporúčané dávky linezolidu po dobu až do 28 dní.

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

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

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili po uvedení lieku na trh sú zahrnuté v tabuľke.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby linezolidom s nasledovnou frekvenciou: 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 ( $\geq 1/100$ 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolitídy*, vaginitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia*, anémia*†	pancytopénia*, leukopénia*, neutropénia, eozinofília	Sideroblastická anémia*		myelosupresia*
Poruchy imunitného systému			anafylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatrémia hypoglykémia	laktátová acidóza*		
Psychické poruchy	insomnia				
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, zmeny vnímania chuti (kovová chuť), závrat	kŕče*, periférna neuropatia*, hypestézia, parestézia			sérotonínový syndróm**
Poruchy oka		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny poruchy zorného poľa*		optická neuritída*, strata zraku*, zmeny vizuálnej ostrosti*, zmeny farebného videnia*
Poruchy ucha a labyrintu:		tinnitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)			
Poruchy ciev	hypertenzia	tranzitórny ischemický atak,			

		flebitída, tromboflebitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo generalizovaná abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia	pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, sucho v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena zafarbenia alebo porucha jazyka	povrchové zafarbenie zubov, čierny chlpatý jazyk		
Poruchy pečene a žlčových ciest	nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene; zvýšená hladina aspartátamino- transferázy - AST, alanínamino- transferázy - ALT alebo alkalickej fosfatázy	zvýšená hladina celkového bilirubínu			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, dermatitída, bulózna dermatitída, diaforéza,	toxická epidermálna nekrolýza <sup>#</sup> , Stevensov- Johnsonov syndróm <sup>#</sup> , hypersenzitív na vaskulitída		alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			rabdomyolýza *		
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi	zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, poylúria			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálna porucha			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, lokalizovaná bolesť	zimnica, únava, bolesť v mieste podania injekcie,			

		zvýšený pocit smädu			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Chémia</u> Zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy, kreatinínkinázy, lipázy, amylázy alebo glukózy po jedle. Znížené hladiny celkových proteínov, albumínu, sodíka alebo vápnika. Zvýšené alebo znížené hladiny draslíka alebo hydrogenuhličitanov.  <u>Hematológia</u> Zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov. Znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit alebo počet červených krviniek. Zvýšený alebo znížený počet krvných doštičiek alebo bielych krviniek.	<u>Chémia</u> Zvýšené hladiny sodíka alebo vápnika. Znížená hladina glukózy stanovená po jedle. Zvýšené alebo znížené hladiny chloridov.  <u>Hematológia</u> Zvýšený počet retikulocytov.  Znížený počet neutrofilov.			

\* Pozri časť 4.4.

\*\* Pozri časti 4.3 a 4.5

# Frekvencia ADR odhadnutá použitím „Pravidla 3“

† Pozri nižšie

Nasledujúce nežiaduce reakcie linezolidu sa považovali v ojedinelých prípadoch za závažné: lokalizovaná bolesť brucha, tranzitórny ischemický atak a hypertenzia.

†V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa podával linezolid v trvaní do 28 dní, bola u 2 % 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 % (33/1326) 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 štúdií, založené na viac ako 500 pediatrických pacientoch (vo veku od narodenia do 17 rokov) nenaznačujú, že by sa bezpečnostný profil linezolidu u pediatrických pacientov líšil od 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.

Prejavy toxicity po dávkach linezolidu 3000 mg/kg/deň u potkanov boli znížená aktivita a ataxia, zatiaľ čo u psov, ktorým sa podával linezolid v dávke 2000 mg/kg/deň sa vyskytlo vracanie a triaška.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Iné antibakteriálne liečivá

ATC kód: J01XX08

#### Všeobecné vlastnosti

Linezolid je syntetická antibakteriálna látka, ktorá patrí do novej triedy antimikrobiálnych liečiv, 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 podjednotky) a bráni tak tvorbe funkčného iniciačného komplexu 70S, ktorý je základnou zložkou translačného procesu.

Postantibiotický účinok (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) príslušného mikroorganizmu.

### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *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](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 lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

<b>Katégória</b>
<u>Citlivé organizmy</u> <b>Grampozitívne aeróby:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> Koaguláza-negatívne stafylokoky <i>Streptococcus agalactiae*</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> Streptokoky skupiny C Streptokoky skupiny G  <b>Grampozitívne anaeróby:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i>
<u>Rezistentné organizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria sp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas sp.</i>

\* 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, používaných u pacientov s ťažko liečiteľnými infekciami a/alebo pri dlhodobej liečbe, s linezolidom sa pozorovalo zníženie citlivosti. Rezistencia na linezolid bola hlásená pri enterokokoch, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívnych stafylokokoch. Vo všeobecnosti sa dáva do súvislosti s dlhodobou liečbou a zavedenými protetickými

pomôckami alebo abscesmi, ktoré sa nedrénovali. Ak sa organizmy rezistentné na antibiotiká vyskytnú v nemocniciach, je dôležité zdôrazniť na systém kontroly infekcií.

### Informácia z klinických skúšaní

#### *Štúdie u pediatrickej populácie*

V otvorenej štúdii sa účinnosť linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodín) porovnávala s vankomycínom (10-15 mg/kg každých 6-24 hodín) na liečbu infekcií, pri ktorých je predpoklad alebo sa dokázalo, že sú vyvolané rezistentnými grampozitívnymi patogénmi (vrátane nozokomiálnej pneumónie, komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr, bakterémia súvisiaca so zavedením katétra, bakterémia neznámeho pôvodu a iné infekcie) u detí od narodenia do 11 rokov. Pomery klinického vyliečenia v klinicky hodnotiteľnej populácii boli 89,3 % (134/150) pre linezolid a 84,5 % (60/71) pre vankomycín (95 % CI: -4,9, 14,6).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Linezolid Accord 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 kompletná (približne 100 %). Absorpciu signifikantne neovplyvňuje príjem potravy a absorpcia perorálnej suspenzie je podobná, aká sa dosahuje u filmom obalených tabliet.

$C_{max}$  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  $C_{max}$  na 21,2 [5,8] mg/l a  $C_{min}$  na 6,15 [2,94] mg/l. 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 hodnote celkovej telesnej vody. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 31 % a nie je závislá od koncentrácie.

Koncentrácie linezolidu sa stanovovali v rôznych telesných tekutinách u obmedzeného počtu dobrovoľníkov 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 osôb s ventrikulo-peritoneálnym spojením (shunt) a v podstate bez znakov meningitídy bol po viacnásobnom podaní linezolidu pomer  $C_{max}$  v cerebrospinálnej tekutine k plazmatickej koncentrácii 0,7:1,0.

### Biotransformácia

Linezolid sa metabolizuje najmä oxidáciou morfolínového kruhu, čo vedie predovšetkým ku vzniku dvoch inaktívnych 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 inaktívnych metabolitov.

### Eliminácia

U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou 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 nezistuje prakticky žiadne množstvo pôvodnej látky, zatiaľ čo približne 6 % z každej dávky sa objaví 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 klírnsu linezolidu. So zvyšujúcimi sa dávkami linezolidu sa v jeho klírnsu zaznamenal malý stupeň nelineárnosti. Zdá sa, že je to dôsledok nižšieho obličkového a mimoobličkového klírnsu pri vyšších koncentráciách linezolidu. Rozdiely v klírnsu sú však malé a neovplyvnia predpokladaný eliminačný polčas.

### Osobitné populácie

*Porucha funkcie obličiek:* U pacientov so závažnou 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 neporušenou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

U 24 pacientov so závažnou 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 miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (t.j. Childova-Pughova skupina A alebo B). Farmakokinetika linezolidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (t.j. Childova-Pughova skupina C) 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)*

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov), a preto sa použitie linezolidu v tejto vekovej skupine neodporúča (pozri časť 4.2). Na stanovenie odporúčaní pre bezpečné a účinné dávkovanie sú potrebné ďalšie štúdie. Farmakokinetické štúdie naznačujú, že po podaní jednorazovej a opakovaných dávok u detí (1 týždeň až 12 rokov) bol klírens linezolidu (v závislosti od kg telesnej hmotnosti) vyšší u pediatrických pacientov ako u dospelých, ale klesal so stúpajúcim vekom.

Podávanie linezolidu u detí vo veku od 1 týždňa do 12 rokov v dávke 10 mg/kg každých 8 hodín denne viedlo k expozíciám približne rovnakým, aké sa dosiahli u dospelých po podávaní 600 mg dvakrát denne.

U novorodencov mladších ako 1 týždeň sa systémový klírens linezolidu (v závislosti od kg telesnej hmotnosti) výrazne zvýšil v priebehu prvého týždňa života. Preto novorodenci, ktorým sa podával linezolid v dávke 10 mg/kg každých 8 hodín denne majú najväčšiu systémovú expozíciu v prvý deň po pôrode. Avšak pri tomto dávkovaní sa počas prvého týždňa života nadmerná akumulácia nepredpokladá, pretože počas tohto obdobia sa klírens výrazne zvyšuje.

U dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) bola farmakokinetika linezolidu po podaní dávky 600 mg podobná ako u dospelých. Preto dospievajúci, ktorým sa podáva 600 mg každých 12 hodín denne, budú mať podobnú expozíciu ako tá, ktorá sa pozoruje u dospelých dostávajúcich rovnaké dávkovanie.

U pediatrických pacientov s ventrikulo-peritoneálnym spojením (shunt), ktorým sa podával linezolid v dávke 10 mg/kg každých 12 hodín alebo každých 8 hodín sa pozorovali premenlivé koncentrácie linezolidu v mozgovomiechovom moku po podaní jednorazových aj opakovaných dávok linezolidu. Terapeutické koncentrácie sa v mozgovomiechovom moku trvale nedosiahli alebo neudržali. Preto sa použitie linezolidu pri empirickej liečbe u pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému neodporúča.

*Staršie osoby:* Farmakokinetika linezolidu sa významne nemení u starších pacientov vo veku 65 rokov a viac.

*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 rozdielom v telesnej hmotnosti. Keďže však priemerný polčas linezolidu nie je významne odlišný u mužov a u žien, nepredpokladá sa, že by plazmatické koncentrácie u žien značne prevyšovali 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 ľudí. 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, ako aj 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 teratogénnom účinku pri expozičných hladinách 4-násobných, resp. ekvivalentných hladinám u ľudí. Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili materskú toxicitu u gravidných myší a súviseli so zvýšeným odumieraním embryí, vrátane straty celého 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 expozičných nižších, ako sú klinické expozičné. 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 predimplantačné straty závislé od dávky so zodpovedajúcim poklesom fertility. U králikov sa vyskytla znížená hmotnosť plodu len v prípade materskej toxicity (klinické znaky, znížený prírastok hmotnosti a príjem potravy) pri hladinách expozičné 0,06 krát nižších v porovnaní s expozičiou, aká sa predpokladá u ľudí v závislosti od AUC. Pri druhu je známa citlivosť na účinky antibiotík.

Linezolid a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov a pozorované koncentrácie v mlieku boli vyššie ako v plazme potkaních matiek.

Linezolid vyvoláva reverzibilnú myelosupresiu u potkanov a u psov.

U potkanov, ktorým sa podával linezolid perorálne počas 6 mesiacov v dávke 80 mg/kg/deň, sa pozorovala ireverzibilná, minimálna až mierna axonálna degenerácia sedacích nervov; minimálna degenerácia sedacích nervov sa pri tejto dávke počas 3 mesiacov tiež pozorovala u 1 samca pri predbežnej pitve. Aby sa preukázala degenerácia optického nervu, bolo vykonané citlivé morfológické vyšetrenie perfúzie tkanív. Minimálna až stredne závažná degenerácia optického nervu sa preukázala

u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch dávkovania, ale priamy vzťah s liekom bol nejednoznačný z dôvodu akútneho nálezu a jeho asymetrickej distribúcie. Degenerácia optického nervu, ktorá sa pozorovala, bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou unilaterálnou degeneráciou optického nervu hlásenou u starnúcich potkanov a môže byť exacerbáciou základného ochorenia.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziká 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 keďže chýbajú údaje o genotoxicite v štandardných súboroch štúdií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

hyprolóza

sodná soľ karboxymetylškrobu A

stearát horečnatý

Obal:

polyvinylalkohol-čiastočne hydrolyzovaný

oxid titaničitý (E171)

mastenec

lecitín (sójový)

xantánová guma

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 90 dní u HDPE balenia.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Linezolid Accord 600 mg filmom obalené tablety sa dodáva v Al/Al blistri, ktorý je v krabičke alebo HDPE fľaši. HDPE fľaše sú vybavené nepriehľadným polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom (so zátkou s tesnením) a vysúšadlom.

Každé balenie s Al/Al blistrom obsahuje 1, 10, 20, 30, 50, 60 alebo 100 tabliet.

Každá HDPE fľaša obsahuje 10, 30 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poľsko

**8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

15/0188/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. júla 2016  
Dátum posledného predĺženia: 30. apríla 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026