

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Sandoz 600 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg linezolidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele bikonvexné filmom obalené tablety oválneho tvaru, s dĺžkou 18,8 mm, šírkou 9,9 mm a hrúbkou 6,4 mm, s vyrazeným „LZ600“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Nozokomiálna pneumónia
- V komunite získaná pneumónia

Linezolid Sandoz je indikovaný dospelým na liečbu v komunite získanej pneumónie a nozokomiálnej pneumónie, ak sa potvrdilo alebo 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 Sandoz je indikovaný dospelým 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 má 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 4.4). 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

Linezolid sa môže používať ako začiatková 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 %.

#### Dávkovanie

*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 dávky pre infúzny roztok/tablety/granulát na perorálnu suspenziu sú nasledovné:

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

#### *Pediatrická populácia*

Nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti podávania linezolidu deťom a dospelým (< 18 rokov), aby sa mohli stanoviť odporúčania na dávkovanie (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Preto, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje, použitie linezolidu v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

#### *Starší pacienti*

Nie je potrebná úprava dávkovania.

#### *Pacienti s renálnou insuficienciou*

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

Pacienti so závažnou renálnou insuficienciou (t.j. klírens 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 renálnou insuficienciou, musí sa linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatrnosťou 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 nenarušenou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou.

Linezolid sa preto musí používať so zvláštnou opatnosťou u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, ktorí sú v hemodialyzačnom programe, 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).

#### *Pacienti s hepatálnou insuficienciou*

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.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s malým množstvom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Linezolid sa nesmie používať u pacientov, ktorí užívajú akýkoľvek liek inhibujúci monoaminoxidázu A alebo B (napr. fenelzín, 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 fenylpropanolamínu), vazopresorické látky (napr. adrenalín, noradrenalín), dopamínergické látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín, buprenorfin alebo buspirón.

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### *Myelosupresia*

U pacientov, ktorí používali linezolid, bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu). V prípadoch s dokumentovaným priebehom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po ukončení 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. Trombocytopénia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, 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, granulocytopéniu alebo trombocytopéniu; používajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmovať

krvotvorbu alebo nežiaduco ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek; majú závažnú renálnu insuficienciu alebo stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene; dostávajú liečbu 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.

U pacientov liečených linezolidom v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“) dlhšie, ako je maximálna dĺžka liečby 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 sa hlásili prípady sideroblastickej anémie. Pokiaľ bol 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 vážne chorí pacienti s infekciami súvisiacimi so zavedenými intravaskulárnymi katérami, 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 (pomer šancí 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 (pomer šancí 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 antibiotikami*

Takmer u všetkých antibakteriálnych látok vrátane linezolidu bola hlásená pseudomembranózna kolitída. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka následne po podaní akejkoľvek antibakteriálnej látky. V prípadoch podozrenia alebo potvrdenia kolitídy súvisiacej s antibiotikami môže byť potrebné ukončenie liečby linezolidom. Musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

Hnačka súvisiaca s antibiotikami a kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembranózneho 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 zvážiť 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 antibiotikami a kolitídu súvisiacu s 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. Výsledkom tejto inhibície môže dôjsť k nežiaducim udalostiam ako je 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 súvisiaceho so súbežným podávaním linezolidu a sérotonínergických látok vrátane antidepresív ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov (napr. buprenorfin) (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) okrem prípadov, kedy je súbežné podávanie 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 zvážiť prerušenie podávania jedného alebo oboch liečiv; ak sa vysadí súbežne podávaná sérotonínergická látka, môžu sa vyskytnúť symptómy z vysadenia.

#### *Rabdomyolýza*

V súvislosti s liečbou linezolidom bola hlásená rabdomyolýza. Linezolid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s existujúcimi dispozičnými faktormi pre rabdomyolýzu. Pri spozorovaní príznakov a prejavov rabdomyolýzy sa má užívanie linezolidu ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

#### *Hyponatrémia a SIADH*

U niektorých pacientov liečených linezolidom sa pozorovala hyponatrémia 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 hyponatrémie, ako sú starší pacienti alebo pacienti užívajúci 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 a tiež optická neuropatia a optická neuritída niekedy vedúce k strate zraku; v prvom rade u tých pacientov, ktorí sú 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 zvážiť 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.

#### *Krčie*

U pacientov liečených linezolidom bol hlásený výskyt kŕčov. 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.

#### *Inhibitory 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 skúšaní 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 podávať so zvláštnou opatnosťou u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou a len vtedy, ak predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacientom so závažnou hepatálnou insuficienciou 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 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 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.

#### Linezolid Sandoz obsahuje sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Inhibitory monoaminoxidázy*

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibitor 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 k zvýšeniu krvného tlaku*

U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenylpropanolamíniomchloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylpropanolamíniomchloridom 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 placebo. Podobné štúdie sa neuskutočnili u hypertenzných osôb. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínergických liečiv, aby sa pri spoločnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

#### *Možné sérotonínergické interakcie*

U zdravých dobrovoľníkov sa skúmala možná lieková interakcia s dextrometorfanom. Dextrometorfan sa podával (v dvoch dávkach po 20 mg s odstupom 4 hodín) samostatne alebo spolu s linezolidom. U zdravých osôb, ktoré používali linezolid s dextromorfanom, 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 opioidov (napr. buprenorfín) boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, keďže je súbežné použitie 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 pozitívu 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 detegovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánných izoformiem 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 podával linezolid 600 mg dvakrát denne počas 2,5 dňa spolu so 600 mg rifampicínu jedenkrát denne počas 8 dní alebo bez rifampicínu. Rifampicín znížil C<sub>max</sub> 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 %-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

Nie sú k dispozícii dostatočné 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

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).

### 4.7 Oplyvnenie 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, ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich objaví niektorý z týchto príznakov.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka uvedená nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií s frekvenciou založenou na údajoch z klinických skúšaní, bez ohľadu na príčinu, zahŕňajúcich viac ako 6000 dospelých pacientov, ktorí užívali odporúčané dávky linezolidu po dobu až 28 dní.

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s užívaním lieku, ktoré viedli k ukončeniu liečby, boli bolesť hlavy, hnačka, nauzea a vracanie. Približne 3 % pacientov ukončilo liečbu kvôli výskytu nežiaducej reakcie súvisiacej s užívaním lieku.

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh sú uvedené 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 (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	<b>Menej časté</b> ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<b>Zriedkavé</b> ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<b>Veľmi zriedkavé</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Neznáme</b> (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	Kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembránovej kolitídy*, vaginitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia*, anémia*†	Pancytopenia*, leukopénia*, neutropénia,	Sideroblastická anémia*		Myelosupresia*

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	<b>Menej časté</b> ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<b>Zriedkavé</b> ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<b>Veľmi zriedkavé</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Neznáme</b> (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
		eozinofília			
Poruchy imunitného systému			Anafylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyponatrémia, hypoglykémia	Laktátová acidóza*		
Psychické poruchy	Insomnia				
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, porucha chuti (kovová chuť), závrat	Kŕče*, periférna neuropatia*, hypestézia, parestézia			Sérotonínový syndróm**
Poruchy oka		Optická neuropatia*, rozmazané videnie*	Zmeny v poruche zorného poľa*		Optická neuritída*, strata videnia*, zmeny v zrakovej ostrosti*, zmeny vo vnímaní farieb
Poruchy ucha a labyrintu		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 abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia	Pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, sucho v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena farby jazyka alebo porucha jazyka	Povrchové zafarbenie zubov, čierny chlpatý jazyk		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene; zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy alebo alkalickej fosfatázy	Zvýšená hladina celkového bilirubínu			
Poruchy kože a podkožného	Pruritus, vyrážka	Angioedém, urtikária,	Toxická epidermálna		Alopécia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	<b>Menej časté</b> ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<b>Zriedkavé</b> ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<b>Veľmi zriedkavé</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Neznáme</b> (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
tkaniva		dermatitída, bulózna dermatitída, diaforeza	nekrolýza <sup>#</sup> , Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>#</sup> , hypersenzitívna vaskulitída		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Rabdomyolýza*		
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšená hladina urey v krvi	Zlyhávanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, polyúria			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Vulvovaginálna porucha			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka, lokalizovaná bolesť	Triaška, únava, zvýšený pocit smädu			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Chémia</u> Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy, kreatinínkinázy, lipázy, amylázy alebo glukózy stanovenej nie nalačno. Znížené hladiny celkových proteínov, albumínu, sodíka alebo vápnika. Zvýšená alebo znížená hladina draslíka alebo bikarbonátu.  <u>Hematológia</u> Zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov. Znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit alebo počet	<u>Chémia</u> Zvýšená hladina sodíka alebo vápnika. Znížená hladina glukózy stanovenej nie nalačno. Zvýšená alebo znížená hladina chloridov.  <u>Hematológia</u> Zvýšený počet retikulocytov. Znížený počet neutrofilov.			

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	<b>Menej časté</b> ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<b>Zriedkavé</b> ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<b>Veľmi zriedkavé</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Neznáme</b> (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
	erytrocytov. Zvýšený alebo znížený počet trombocytov alebo leukocytov.				

\*Pozri časť 4.4

\*\*Pozri časti 4.3 a 4.5

# Frekvencia nežiaducich liekových reakcií 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  $\leq 28$  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  $\leq 28$  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 bol bezpečnostný profil linezolidu odlišný u pediatrických pacientov a 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.

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: 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

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre stafylokoky a enterokoky sú: citlivé  $\leq 4$  mg/l a rezistentné  $> 4$  mg/l. Pre streptokoky (vrátane *S. pneumoniae*) sú hraničné hodnoty: citlivé  $\leq 2$  mg/l a rezistentné  $> 4$  mg/l.

Hraničné hodnoty MIC, ktoré nesúvisia s druhom sú: citlivé  $\leq 2$  mg/l a rezistentné  $> 4$  mg/l. Hraničné hodnoty, ktoré nesúvisia s druhom boli stanovené predovšetkým na základe farmakokinetických/farmakodynamických údajov a nezávisia od MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pri organizmoch, ktoré nemajú stanovenú špecifickú hraničnú hodnotu a nie pri druhoch, pri ktorých sa neodporúča testovanie citlivosti.

### 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>Kategória</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</i> sp.

Rezistentné organizmy

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria* sp.

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas* sp.

\* 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, 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 premnožia v nemocniciach, je dôležité dbať 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. Klinická úspešnosť liečby v klinicky hodnotenej 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 Sandoz 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 významne 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 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. 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. 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 štúdiu s malým počtom osôb s ventrikulo-peritoneálnym spojením (shuntom) 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 k 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 renálnou insuficienciou sa linezolid v rovnovážnom stave vylučuje predovšetkým do moču ako PNU-142586 (40 %), pôvodná látka (30 %) a PNU-142300 (10 %). V stolici sa nezisťuje 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 klírensu linezolidu. So zvyšujúcimi sa dávkami linezolidu sa v jeho klírense zaznamenal malý stupeň nelineárnosti. Zdá sa, že je to dôsledok nižšieho obličkového a mimoobličkového klírensu pri vyšších koncentráciách linezolidu. Rozdiely v klírense sú však malé a neovplyvnia predpokladaný eliminačný polčas.

### Osobitné populácie

#### *Pacienti s renálnou insuficienciou*

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (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 renálnou insuficienciou.

U 24 pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, 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).

#### *Pacienti s hepatálnou insuficienciou*

Obmedzené údaje nasvedčujú, že farmakokinetika linezolidu, PNU-142300 a PNU-142586 sa nemení u pacientov s miernou až stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (t.j. Childova-Pughova skupina A alebo B). Farmakokinetika linezolidu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (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 sa 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 šantom, ktorým sa podával linezolid v dávke 10 mg/kg každých 12 hodín alebo každých 8 hodín sa pozorovali premenlivé koncentrácie linezolidu v mozgovomiechvom moku po podaní jednorazových aj opakovaných dávok linezolidu. Terapeutické koncentrácie sa v mozgovomiechvom moku trvale nedosiahli alebo neudržali. Preto sa použitie linezolidu pri empirickej liečbe u pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému neodporúča.

### *Starší pacienti*

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 klírnsu 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 sa predpokladajú 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 spermíí 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 myši a u potkanov nepreukázali žiadny dôkaz o teratogénnom účinku pri expozičných hladinách 4-násobných, resp. ekvivalentných hladinám predpokladaným u ľudí. Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili materskú toxicitu u gravidných myši 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 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 expozície 0,06 krát nižších v porovnaní s expozíciou, 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 dospelých potkanov a môže byť exacerbáciou základného ochorenia.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých 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**

Pomocné látky (jadro):  
celulóza, mikrokryštalická  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
hyprolóza  
stearát horečnatý

Pomocné látky (obal):  
hypromelóza (E 464)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol (E 1521)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

OPA/Al/PVC/Al blister

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60, 100 filmom obalených 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 REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Lubľana  
Slovinsko

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

15/0076/14-S

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

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27.12.2018

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2026