SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Demo
2 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 2 mg linezolidu. Jedna 300 ml fľaša obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Jeden ml infúzneho roztoku Linezolidu Demo obsahuje 45,7 mg glukózy (13,7 g glukózy v 300 ml fľaši).
Jeden ml infúzneho roztoku Linezolidu Demo obsahuje 0,38 mg sodíka (114 mg sodíka v 300 ml fľaši).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.
Izotonický, číry, bezfarebný až žltý roztok, bez viditeľných častíc.
pH: 4,00 – 5,50
osmolalita: 285 – 315 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Nozokomiálna pneumónia.
- Komunitne získaná pneumónia.

Linezolid Demo je indikovaný dospelým na liečbu komunitne získanej pneumónie a nozokomiálnej pneumónie, ak sa potvrdilo alebo existuje podozrenie, že boli vyvolané citlivými grampozitívnymi baktériami. Pri rozhodovaní, či je Linezolid Demo na liečbu vhodný, sa musia vziať do úvahy výsledky mikrobiologických testov alebo informácie o prevalencii rezistencie voči antibakteriálnym látkam medzi grampozitívnymi baktériami (pozri časť 5.1 pre príslušné mikroorganizmy).
Linezolid nie je účinný proti infekciám vyvolaných gramnegatívnymi patogénmi. Ak sa potvrdí prítomnosť gramnegatívneho patogénu, alebo ak existuje podozrenie naň, musí sa začať so súbežnou špecifickou liečbou zameranou proti gramnegatívnym patogénom.

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

Linezolid Demo je indikovaný dospelým na liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív **iba v tom prípade**, ak mikrobiologické testy potvrdili, že infekcia bola spôsobená citlivými grampozitívnymi baktériami.
Linezolid nie je účinný proti infekciám vyvolaným gramnegatívnymi patogénmi. Linezolid sa má používať len u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.4). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou zameranou proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Linezolid Demo infúzny roztok sa môže používať ako počiatočná liečba. Pacienti, ktorí začali liečbu parenterálnou formou, môžu prejsť na ktorúkoľvek perorálnu formu, ak je to klinicky indikované. V takýchto prípadoch nie je potrebná úprava dávky, pretože po perorálnom podaní má linezolid biologickú dostupnosť približne 100 %.
Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých: dĺžka liečby závisí od patogénu, miesta infekcie a jej závažnosti, ako aj od klinickej odpovede pacienta.
Nasledujúce odporúčania týkajúce sa dĺžky liečby zohľadňujú poznatky z klinických skúšaní. Pri niektorých typoch infekcií môžu byť vhodné kratšie liečebné režimy, ale v klinických skúšaniach sa nehodnotili.
Maximálna dĺžka liečby je 28 dní. Bezpečnosť a účinnosť linezolidu podávaného dlhšie ako 28 dní nebola stanovená (pozri časť 4.4).
Pri infekciách spojených so sprievodnou bakteriémiou nie je potrebné zvýšenie odporúčanej dávky ani 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 dvakát denne	10 – 14 po sebe nasledujúcich dní
Komunitne získaná pneumónia		
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	600 mg dvakrát denne	

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť linezolidu u detí vo veku menej ako 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti
Nie je potrebná úprava dávkovania.

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

Závažná porucha funkcie obličiek (t.j. Cl_{CR} < 30 ml/min)
Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známy klinický význam vyšších expozícií (až 10-násobných) dvoch primárnych metabolitov linezolidu u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, má sa linezolid používať u týchto pacientov s mimoriadnou 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 podávať dialyzovaným pacientom až po dialýze. Hemodialýza čiastočne odstráni primárne metabolity linezolidu, ale koncentrácie týchto metabolitov sú aj po dialýze výrazne vyššie než tie, ktoré sú pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou.
Linezolid sa má preto používať u dialyzovaných pacientov so závažnou renálnou insuficienciou s mimoriadnou opatrnosťou a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.
Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) alebo alternatívnu liečbu zlyhania obličiek (inú než hemodialýza).

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

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať intravenózne dvakrát denne.
Cesta podávania: intravenózne použitie.
Infúzny roztok sa má podávať počas 30 až 120 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na linezolid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Linezolid sa nemá používať u pacientov, ktorí užívajú akýkoľvek liek inhibujúci monoaminooxidázu A alebo B (napr. fenelzín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid), alebo dva týždne po užití takéhoto lieku.
Ak nie je možné dôkladné sledovanie a monitorovanie krvného tlaku pacienta, linezolid sa nemá podávať pacientom s nasledovnými klinickými stavmi alebo pacientom súbežne užívajúcich nasledovné lieky:
- Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, feochromocytómom, karcinoidom, tyreotoxikózou, bipolárnou depresiou, schizoafektívnou poruchou, akútnymi stavmi zmätenosti.
- Pacienti užívajúci niektoré z nasledovných liekov: inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.4), tricyklické antidepresíva, agonisty sérotonínových 5-HT1 receptorov (triptány), priamo a nepriamo účinkujúce sympatomimetiká (vrátane adrenergných bronchodilatancií, pseudoefedrínu a fenylpropanolamínu), vazopresorické látky (napr. epinefrín, norepinefrín), dopamínergické látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín alebo buspirón.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia
U pacientov liečených linezolidom bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu). V prípadoch so známym výsledkom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po ukončení liečby linezolidom na úroveň hodnôt pred liečbou. Zdá sa, že riziko týchto účinkov súvisí s dĺžkou liečby. U starších pacientov, ktorí sú liečení linezolidom, môže byť vyššie riziko vzniku krvnej dyskrázie ako u mladších pacientov. Trombocytopénia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, nezávisle od toho, či sú dialyzovaní a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí: majú preexistujúcu anémiu, granulocytopéniu alebo trombocytopéniu; užívajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmovať krvotvorbu alebo nepriaznivo 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 u týchto pacientov podávať, len ak je možné dôkladné sledovanie hladín hemoglobínu, krvného obrazu a počtu trombocytov.
Ak sa počas liečby linezolidom vyskytne závažná myelosupresia, liečba sa musí ukončiť, pokiaľ sa nepovažuje za absolútne nevyhnutné v liečbe pokračovať, a v takomto prípade sa musí intenzívne sledovať krvný obraz a musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.
Okrem toho sa odporúča, aby sa u pacientov liečených linezolidom týždenne sledoval kompletný krvný obraz (vrátane hladín hemoglobínu, krvných doštičiek a celkového a diferenciálneho počtu leukocytov) bez ohľadu na východiskové hodnoty krvného obrazu.
V štúdiách umožňujúcich použitie lieku zo súcitu ("*compassionate use*") bol hlásený zvýšený výskyt závažnej anémie u pacientov, ktorí dostávali linezolid 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 boli hlásené prípady sideroblastickej anémie. Väčšina pacientov, u ktorých bol známy čas jej nástupu, bola liečená linezolidom dlhšie ako 28 dní. Po ukončení liečby linezolidom sa väčšina pacientov úplne alebo čiastočne zotavila po nasadení liečby na úpravu anémie alebo bez nej.

Nepomer mortality v klinickom skúšaní u pacientov s grampozitívnou infekciou krvného obehu súvisiacou s katétrom
V otvorenej štúdii, do ktorej boli zaradení vážne chorí pacienti s infekciami súvisiacimi so zavedenými intravaskulárnymi katétrami, sa u pacientov liečených linezolidom pozorovala vyššia mortalita v porovnaní s pacientmi liečenými vankomycínom/dikloxacilínom/oxacilínom [78/363 (21,5 %) oproti 58/363 (16,0 %)]. Hlavným faktorom ovplyvňujúcim mieru mortality bol stav grampozitívnej infekcie na začiatku liečby. Miera mortality bola porovnateľná u 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 skupine s linezolidom u pacientov s infekciami vyvolanými iným patogénom alebo u pacientom bez preukázaného patogénu na začiatku liečby (pomer šancí 2,48; 95 % interval spoľahlivosti: 1,38 – 4,46). Najvýraznejší nepomer sa vyskytol počas liečby a do 7 dní po ukončení podávania skúšaného liečiva. Počas štúdie získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v ramene s linezolidom a viac ich zomrelo na gramnegatívne alebo polymikrobiálne infekcie. Z tohto dôvodu sa má linezolid používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, keď nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.1). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou zameranou proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

Hnačka a kolitída súvisiaca s antibiotikami
Hnačka súvisiaca s antibiotikami a kolitída súvisiaca s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolititídy a hnačky súvisiacej s *Clostridioides difficile*, boli hlásené v súvislosti s používaním takmer všetkých antibiotík vrátane linezolidu a môžu mať rôznu závažnosť, od miernej hnačky po fatálnu kolitídu. Preto je dôležité zvážiť tieto diagnózy u pacientov, u ktorých sa vyvinie závažná hnačka počas alebo po použití linezolidu. Pri podozrení alebo potvrdení hnačky súvisiacej s antibiotikami alebo kolitídy súvisiacej s antibiotikami, sa má prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami vrátane linezolidu ukončiť a okamžite sa majú zaviesť adekvátne terapeutické opatrenia. V takejto situácii 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, bolestí brucha, nízkej hladiny hydrogénuhličitanov alebo hyperventilácie, sa musí okamžite poskytnúť bezodkladná lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, majú sa zvážiť prínosy ďalšieho používania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

Porucha funkcie mitochondrií
Linezolid inhibuje syntézu mitochondriálnych proteínov. Následkom tejto inhibície sa môžu vyskytnúť nežiaduce udalosti, ako sú laktátová acidóza, anémia a neuropatia (optická a periférna); tieto udalosti sa vyskytujú častejšie, ak sa liek používa dlhšie ako 28 dní.

Sérotonínový syndróm
Boli zaznamenané spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiaceho so súbežným podávaním linezolidu a sérotonínergických látok, vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) a opioidy (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 takých prípadoch sa majú u pacientov pozorne sledovať prejavy a príznaky sérotonínového syndrómu, ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa prejavy alebo príznaky vyskytnú, lekár má zvážiť prerušenie podávania jednej alebo oboch látok; ak je vysadená súbežne podávaná sérotonínergická látka, môže sa vyskytnúť syndróm z vysadenia.

Rabdomyolýza

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

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 ako aj optická neuropatia a optická neuritída, niekedy progredujúca do straty videnia. Tieto hlásenia boli predovšetkým u tých pacientov, ktorí boli liečení dlhšie, ako je maximálna odporúčaná dĺžka liečby 28 dní.
Všetci pacienti majú byť poučení, aby hlásili príznaky poškodenia zraku, ako sú zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny farebného videnia, rozmazané videnie alebo porucha zorného poľa. V takýchto prípadoch sa odporúča okamžité zhodnotenie stavu a podľa potreby vyšetrenie oftalmológom. Ak niektorí pacienti užívajú *linezolid* dlhšie ako odporúčaných 28 dní, majú byť ich zrakové funkcie pravidelne kontrolované.
Ak sa vyskytne periférna alebo optická neuropatia, je nutné zvážiť pomer prínosu ďalšieho používania *linezolidu* voči potenciálnym rizikám.
Riziko vzniku neuropatií sa môže zvýšiť, ak sa linezolid používa u pacientov, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali antimykobakteriálne lieky na liečbu tuberkulózy.

Kŕče
U pacientov liečených *linezolidom* boli hlásené kŕče. Vo väčšine týchto prípadov boli hlásené záchvaty v anamnéze alebo rizikové faktory pre záchvaty. Pacienti majú byť poučení, aby informovali svojho lekára, ak mali v minulosti záchvaty.

Inhibítory monoaminooxidázy
Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminooxidázy (IMAO), avšak v dávkach používaných pri antibakteriálnej liečbe nevykazuje antidepresívny účinok. Sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje zo štúdií liekových interakcií a bezpečnosti linezolidu, ak sa podáva pacientom so základným ochorením a/alebo súbežne užívajúcich lieky, 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
Pacientov treba upozorniť, aby nejedli veľké množstvá potravín bohatých na tyramín (pozri časť 4.5).

Superinfekcia
Účinky liečby linezolidom na fyziologickú mikroflóru neboli v klinických skúšaniach hodnotené. Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Napríklad približne u 3 % pacientov, ktorí 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 skupiny pacientov
Linezolid sa má podávať s mimoriadnou opatrnosťou 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 preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha fertility

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

Klinické skúšania
Bezpečnosť a účinnosť linezolidu podávaného počas obdobia dlhšieho ako 28 dní nebola stanovená. V kontrolovaných klinických skúšaniach sa nesledovali pacienti s diabetickými léziami na dolných končatinách, dekubitmi alebo ischemickými léziami, s ťažkými popáleninami alebo gangrénou. Preto sú skúsenosti s používaním linezolidu v liečbe takýchto ochorení obmedzené.

Pomocné látky
Glukóza
Linezolid Demo obsahuje 13,7 g glukózy v 300 ml dávke. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s *diabetes mellitus* alebo s iným ochorením spojeným s intoleranciou glukózy.
Sodík
Tento liek obsahuje 114 mg sodíka v 300 ml dávke, čo zodpovedá 5,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
Linezolid Demo sa môže ďalej pripravovať na podávanie s roztokmi obsahujúcimi sodík (pozri časť 6.6) a to sa má brať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa budú pacientovi podávať.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Potenciálne interakcie vedúce k zvýšeniu krvného tlaku
U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenylpropanolamínium-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylpropanolamínium-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 fenylpropanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placeba. Podobné štúdie sa neuskutočnili u hypertenzných osôb. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liečiv s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínergických látok, aby sa pri súbežnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

Potenciálne sérotonínergné interakcie
U zdravých dobrovoľníkov sa skúmala možná lieková interakcia s dextrometorfánom. Dextrometorfán sa podával (v dvoch dávkach po 20 mg s odstupom 4 hodín) samostatne alebo spolu s linezolidom. U zdravých osôb, ktoré užívali linezolid s dextrometorfánom, sa nepozorovali žiadne účinky sérotonínového syndrómu (zmätenosť, delírium, nepokoj, tremor, začervenanie, diaforéza, hyperpyrexia).
Skúsenosti po uvedení lieku na trh zahŕňajú jedno hlásenie pacienta o účinkoch podobných sérotonínovému syndrómu počas používania linezolidu a dextrometorfánu, ktoré ustúpili po vysadení oboch liekov.
Počas klinického používania linezolidu so sérotonínergickými látkami, vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, hoci je súbežné podávanie kontraindikované (pozri časť 4.3), opatrenia pre pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami nevyhnutná, sú popísané v časti 4.4.

Použitie s potravinami bohatými na tyramín

U osôb, ktoré dostávali súbežne linezolid a tyramín v dávke menšej ako 100 mg, sa nepozorovala žiadna signifikantná presorická odpoveď. To naznačuje, že je nutné vyhýbať sa len príjmu nadmerných množstiev potravy a nápojov s vysokým obsahom tyramínu (napr. vyzreté syry, kvasnicový extrakt, nedestilované alkoholické nápoje a výrobky z fermentovaných sójových bôbov, ako je sójová omáčka).

Lieky metabolizované cytochrómom P450
Linezolid nie je detegovateľne metabolizovaný enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánnych izoforiem CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzýmy P450 u potkanov. Preto sa u linezolidu neočakávajú žiadne liekové interakcie indukované CYP 450.

Rifampicín
Účinok rifampicínu na farmakokinetiku linezolidu bol študovaný u 16 zdravých dospelých mužských dobrovoľníkoch, ktorým bol podávaný linezolid 600 mg dvakrát denne počas 2,5 dňa s rifampicínom 600 mg jedenkrát denne a bez neho počas 8 dní. Rifampicín znížil C_{max} linezolidu a AUC v priemere o 21 % [90 % IS: 15, 27] a v priemere o 32 % [90 % IS: 27, 37], v uvedenom poradí. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

Warfarín
Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10 % zníženie priemerných maximálnych hodnôt INR s 5 % znížením AUC INR. Pre posúdenie klinického významu týchto nálezov sú údaje od pacientov, ktorí používali warfarín súbežne s linezolidom, nedostatočné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii sú obmedzené údaje o použití linezolidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Existuje potenciálne riziko u ľudí.
Linezolid sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné, t.j. len ak potenciálny prínos preváži teoretické riziko.

Dojčenie
Štúdie na zvieratách preukázali, že linezolid a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3). Obmedzené publikované údaje naznačujú, že linezolid je prítomný v ľudskom mlieku. Rozhodnutie o použití linezolidu (napr. na liečbu mastitídy neodpovedajúcej na iné antibiotiká) má byť založené na starostlivom posúdení pomeru prínosu a rizika zdravotníckym pracovníkom. Odporúča sa sledovanie dojčeného dieťaťa z hľadiska možných gastrointestinálnych ťažkostí, ako sú hnačka a vracanie.

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 popísané 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

Tabuľka uvedená nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií lieku s frekvenciou založenou na údajoch zahŕňajúcich všetky kauzality z klinických štúdií, do ktorých bolo zaradených viac ako 6 000 dospelých pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávky linezolidu po dobu až do 28 dní. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami boli hnačka (8,9 %), nauzea (6,9 %),vracanie (4,3 %) a bolesť hlavy (4,2 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti spojené s liekom, ktoré viedli k ukončeniu liečby boli bolesť hlavy, hnačka, nauzea a vracanie. Približne 3 % pacientov ukončili liečbu kvôli výskytu nežiaducej reakcie spojenej s liekom.
Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby linezolidom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	kandidóza, orálna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembra-nóznej 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	nespavosť			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, zmena vnímania 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 zraku*, zmeny v zrakovej ostrosti*, zmeny farebného videnia*
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)		
Poruchy ciev	hypertenzia	tranzitórny ischemický tlak, flebitída, tromboflebitída		
Poruchy gastrointesti-nálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo generalizovaná bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, suchosť úst, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena zafarbenia jazyka alebo choroba jazyka	povrchové zafarbenie zubov, čierny chlpatý jazyk	

Trieda orgánových systémov	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky pečeňových testov, zvýšenie hladín AST, ALT alebo alkalickej fosfatázy	zvýšenie hodnôt celkového bilirubínu		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, bulózna dermatitída, dematitída, diaforéza	toxická epidermálna nekrolýza[#], Stevensov-Johnsonov syndróm[#], hypersenzitívna vaskulitída	alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			rabdomyolýza*	
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšený dusík močoviny krvi	zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, polyúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálne poruchy		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, lokalizovaná bolesť	triaška, únava, bolesť v mieste podania injekcie, zvýšený pocit smädu		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>biochémia</u> zvýšená hladina LDH, kreatínfosfoki-názy, lipázy, amylázy alebo glukózy stanovenej po jedle; znížené hladiny celkových bielkovín, albumínu, sodíka alebo vápnika; zvýšená alebo znížená hladina draslíka alebo hydrogenuhli-čitanov. <u>hematológia</u> zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov, znížený hemoglobín, hematokrit alebo počet erytrocytov;	<u>biochémia</u> zvýšená hladina sodíka alebo vápnika; znížená hladina glukózy stanovenej po jedle; zvýšená alebo znížená hladina chloridov. <u>hematológia</u> zvýšený počet retikulocytov; znížený počet neutrofilov		

Trieda orgánových systémov	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
	zvýšený alebo znížený počet trombocytov alebo leukocytov			

* Pozri časť 4.4.
** Pozri časti 4.3 a 4.5.
[#] Frekvencia nežiaducej reakcie odhadnutá použitím „Pravidla 3“.
† Pozri nižšie

Nasledujúce nežiaduce reakcie linezolidu sa v zriedkavých prípadoch považovali za závažné: lokalizovaná bolesť brucha, tranzitórne ischemické ataky a hypertenzia.
[†]V kontrolovaných klinických skúšaniach, 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 použitia lieku zo súcitu (“*compassionate use*“), bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyvinula anémia pri užívaní linezolidu ≤ 28 dní, 2,5 % (33/1 326) v porovnaní s 12,3 % (53/430) pri liečbe > 28 dní. Percentuálny podiel prípadov, u ktorých sa v dôsledku liečby vyvinula závažná forma anémie vyžadujúca transfúziu krvi, bol u pacientov liečených ≤ 28 dní 9 % (3/33) a u pacientov liečených > 28 dní 15 % (8/53).

Pediatrická populácia
Údaje o bezpečnosti z klinických štúdií u viac ako 500 pediatrických pacientov (od narodenia do 17 rokov) nenaznačujú, že by sa bezpečnostný profil linezolidu pre pediatrických pacientov odlišoval od bezpečnostného profilu pre dospelých pacientov.

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

4.9 Predávkovanie

Nie je známe špecifické antidotum.
Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Avšak nasledujúce informácie môžu byť užitočné: Odporúča sa podporná liečba spolu s udržiavaním glomerulárnej filtrácie. Približne 30 % dávky linezolidu sa odstráni počas trojhodinovej hemodialýzy, ale nie sú k dispozícii údaje o odstránení linezolidu peritoneálnou dialýzou alebo hemoperfúziou. Dva primárne metabolity linezolidu sa tiež do určitej miery odstraňujú hemodialýzou.
Prejavmi toxicity po dávkach linezolidu 3 000 mg/kg/deň u potkanov boli znížená aktivita a ataxia, zatiaľ čo u psov, ktorým sa podával linezolid v dávke 2 000 mg/kg/deň, sa vyskytlo vracanie a triaška.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

Citlivosť
Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhov sa môže líšiť v závislosti od geografickej polohy a času, a preto sú potrebné miestne údaje o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií.
Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva aspoň u niektorých typov infekcií je sporná, je potrebné poradiť sa s odborníkom.

Kategória
Citlivé organizmy **Grampozitívne aeróby:** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** koaguláza-negatívne stafylokoky *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** streptokoky skupiny C streptokoky skupiny G **Grampozitívne anaeróby:** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus* spp.
Rezistentné organizmy *Haemphilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria* spp. *Enterobacterales* *Pseudomonas* spp.

* 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, pri linezolide sa pozorovalo náhle zníženie citlivosti.
Rezistencia na linezolid bola hlásená pri enterokokoch, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívnych stafylokokoch. Vo všeobecnosti sa dáva do súvislosti s predĺženou dobou liečby a

prítomnosťou protetických materiálov alebo abscesmi, ktoré sa nedrénovali. Ak sa výskyt organizmov rezistentných na antibiotiká potvrdí v nemocniciach, je dôležité dbať na systém kontroly infekcií.

Informácie 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) pri liečbe infekcií, pri ktorých je predpoklad alebo sa dokázalo, že sú vyvolané rezistentnými grampozitívnymi patogénmi (vrátane nozokomiálnej pneumónie, komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr, bakterémie súvisiacej so zavedením katétra, bakterémie neznámeho pôvodu a iných infekcií) u detí od narodenia do 11 rokov. Miery klinického vyliečenia v klinicky hodnotiteľnej populácii boli 89,3 % (134/150) pre linezolid a 84,5 % (60/71) pre vankomycín (95 % IS: -4,9; 14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linezolid Demo 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} a C_{min} na 21,2 [5,8] mg/l a 6,15 [2,94] mg/l, v uvedenom poradí. Rovnovážny stav sa dosiahne na druhý deň podávania.

Distribúcia
Distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých dospelých osôb je priemerne asi 40 – 50 litrov a približuje sa k 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 účastníkov v štúdiách s opakovaným podávaním. Pomer koncentrácie linezolidu v slinách a v pote vzhľadom ku koncentrácii v plazme bol 1,2:1,0 a 0,55:1,0, v uvedenom poradí. Pomer C_{max} v rovnovážnom stave meraný v tekutine epiteliálnej výstielky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0, v uvedenom poradí.
V štúdii s malým počtom účastníkov s ventrikulo-peritoneálnym skratom 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 močom ako PNU-142586 (40 %), pôvodná látka (30 %) a PNU-142300 (10 %). V stolici sa nezistilo prakticky žiadne množstvo pôvodnej látky, zatiaľ čo približne 6 % z každej dávky sa 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 nelinearity. Zdá sa, že je to dôsledok nižšieho obličkového a mimoobličkového klírensu pri vyšších koncentráciách linezolidu. Rozdiel v klírense je však malý a neovplyvňuje zdanlivý eliminačný polčas.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek: 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 normálnou 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).

Porucha funkcie pečene: 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 trieda A alebo B). Farmakokinetika linezolidu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (t.j. Childova-Pughova trieda 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 veku): Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov veku) 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 jednorazových a opakovaných dávok u detí (vo veku 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) rýchlo zvyšuje 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 rýchlo 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 rovnakú dávku.
U pediatrických pacientov s ventrikulo-peritoneálnym skratom, ktorým sa podával linezolid v dávke 10 mg/kg buď 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 centrálneho nervového systému neodporúča.

Starší pacienti: Farmakokinetika linezolidu sa signifikantne 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 signifikantne 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 v expozičných hladinách približne rovnakých ako u človeka. U pohlavne dospelých zvierat boli tieto účinky reverzibilné. Neboli však reverzibilné u mladých zvierat, ktorým sa linezolid podával počas takmer celého obdobia pohlavného dozrievania. Zaznamenala sa abnormálna morfológia spermií v semenníkoch dospelých potkanov a hypertrofia epiteliálnych buniek, 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 teratogénnych účinkoch pri expozičných hladinách 4-násobných, resp. ekvivalentných hladinám u ľudí. Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili maternálnu toxicitu u gravidných myší a súviseli so zvýšeným odumieraním embryí, vrátane straty celého vrhu, zníženou hmotnosťou plodov a exacerbáciou normálnej genetickej predispozície na odchýlky hrudnej kosti u príslušného kmeňa myší. U potkanov sa pozoroval mierne toxický účinok na gravidné samice pri expozíciách nižších ako klinické expozície. Zaznamenala sa mierna toxicita pre plod, ktorá sa prejavila zníženou hmotnosťou plodov, 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 zaznamenaná znížená hmotnosť plodu iba pri maternálnej toxicite (klinické prejavy, zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy) pri hodnotách expozície 0,06-násobnej v porovnaní s predpokladanou expozíciou u ľudí založenej na AUC. Je známe, že tento druh je citlivý na účinky antibiotík.
Linezolid a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov a pozorované koncentrácie v mlieku boli vyššie než v plazme potkaních matiek.
Linezolid vyvoláva reverzibilnú myelosupresiu u potkanov a u psov.
U potkanov, ktorým sa podával linezolid perorálne počas 6 mesiacov bola pozorovaná pri dávke 80 mg/kg/deň nereverzibilná, minimálna až mierna axonálna degenerácia sedacieho nervu; minimálna degenerácia sedacieho nervu bola tiež pozorovaná pri nekropsii u 1 samca vykonanej v 3. mesiaci v tejto dávkovej hladine. Bolo vykonané citlivé morfologické hodnotenie pri zachovaní perfúzie tkanív, aby sa zistili dôkazy degenerácie zrakového nervu. Minimálna až stredne závažná degenerácia zrakového nervu bola evidentná u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch podávania, ale priamy vzťah k liečbe je nejasný z dôvodu akútneho charakteru nálezu a jeho asymetrického rozloženia. Degenerácia zrakového nervu bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou jednostrannou degeneráciou zrakového nervu u starnúcich potkanov a môže byť exacerbáciou bežne prebiehajúcich zmien.
Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem tých, ktoré sú uvedené v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Štúdie karcinogenity/onkogenicity neboli uskutočnené vzhľadom na krátkodobé podávanie a neprítomosť genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát glukózy
dihydrát citrónanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
kyselina chlorovodíková 5N
hydroxid sodný 5N
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Do roztoku sa nesmú pridávať žiadne aditíva. Ak sa linezolid podáva súbežne s inými liekmi, každý liek sa má podať oddelene podľa príslušných pokynov na spôsob podávania. Podobne, ak sa používa tá istá intravenózna súprava pre následné podanie infúzií niekoľkých liekov, súprava sa musí prepláchnuť pred a po podaní linezolidu kompatibilným infúznym roztokom (pozri časť 6.6).
Je známe, že Linezolid Demo infúzny roztok je fyzikálne inkompatibilný s nasledovnými zlúčeninami: amfotericín B, chlórpromazínium-chlorid, diazepam, pentamidínium-diizetionát, erytromycínium-laktobionát, sodná soľ fenytoínu a sulfametoxazol/trimetoprim. Okrem toho je chemicky inkompatibilný s disodnou soľou ceftriaxónu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením: 3 roky.
Po otvorení: z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia nevylučuje riziko kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte fľašu vo vonkajšom obale alebo v škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové plastové fľaše z polypropylénu na priame použitie s tvarovaným plastovým uzáverom, gumeným tesnením (typ II) a sťahovacím krúžkom alebo s plastovými uzávermi s vloženými elastomérmi (dvojité porty). Fľaša má objem 300 ml roztoku a je balená v škatuli. Jedna škatuľa obsahuje 1 fľašu.

Jednorazové plastové fľaše z polypropylénu na priame použitie s tvarovaným plastovým uzáverom, gumeným tesnením (typ II) a sťahovacím krúžkom alebo s plastovými uzávermi s vloženými elastomérmi (dvojité porty). Jedna fľaša je umiestnená v metalizovanom plastovom vaku. Fľaša má objem 300 ml roztoku a je balená v škatuli. Jedna škatuľa obsahuje 2, 5, 10, 20 alebo 25 fliaš.

300 ml fľaša je dostupná v baleniach po 1, 2, 5, 10, 20 a 25 fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok Linezolidu Demo sa má použiť ihneď po perforácii gumovej zátky, aby sa zabránilo akejkoľvek bakteriálnej kontaminácii. Počas infúzie nie je potrebná ochrana pred svetlom.

Nepoužívajte, ak sú v roztoku viditeľné častice alebo ak je roztok zakalený.

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

Len na jednorazové použitie.

Linezolid Demo infúzny roztok je kompatibilný s nasledujúcimi roztokmi: 5 % infúzny intravenózny roztok glukózy, 0,9 % infúzny intravenózny roztok chloridu sodného, Ringerov injekčný roztok s laktátom (Hartmannov injekčný roztok).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st km National Road Athens–Lamia
14568 Krioneri, Attiki
Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0051/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026