

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Kabi 2 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 2 mg linezolidu.

Každý 300 ml infúzny vak alebo infúzna fľaša obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky so známym účinkom: každých 300 ml tohto lieku obsahuje 13,7 g glukózy a 114 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Freeflex vak: Izotonický, číry, prakticky bez viditeľných častíc bezfarebný až žltý roztok.

KabiPac fľaša: Izotonický, číry, prakticky bez viditeľných častíc bezfarebný až žltý alebo mierne hnedkastý roztok.

pH roztoku je 4,6 - 5,0.

Osmolalita je 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nozokomiálna pneumónia

V komunite získaná pneumónia

Linezolid Kabi je indikovaný u dospelých 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 Kabi 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 v liečbe infekcií vyvolaných gramnegatívnymi patogénmi. Ak sa potvrdí súbežná infekcia gramnegatívnym patogénom, alebo ak existuje na ňu podozrenie, musí sa začať súbežne so špecifickou liečbou proti gramnegatívnym organizmom.

Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.4)

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Linezolid Kabi 2 mg/ml infúzny roztok sa môže použiť na počiatočnú liečbu. U pacientov, u ktorých sa začne liečba parenterálnou formou, sa môže pokračovať ktoroukoľvek perorálnou formou, ak je to klinicky indikované. V takomto prípade nie je potrebná úprava dávky, pretože linezolid má biologickú dostupnosť po perorálnom podaní približne 100 %.

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých:

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

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

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

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

Odporúčané dávkovanie pre infúzny roztok je identické a je nasledovné:

<i>Infekcie</i>	<i>Dávka</i>	<i>Dĺžka liečby</i>
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:

U detí vo veku < 18 rokov nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť linezolidu. Aktuálne dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, avšak nemožno vydať odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Starší:

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. klírens kreatinínu < 30 ml/min):

Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známa klinická významnosť vyšších expozícií (viac ako 10-násobných) dvoch primárnych metabolitov linezolidu u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, musí sa linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatnosťou a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

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

Porucha funkcie pečene:

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

Spôsob podávania:

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať intravenózne dvakrát denne.

Cesta podania: Intravenózne použitie.

Infúzny roztok sa má podávať počas 30 až 120 minút.

4.3 Kontraindikácie

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

Linezolid sa nesmie používať u pacientov, ktorí používajú akýkoľvek liek inhibujúci monoaminoxidázu A alebo B (napr. fenelzín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid), alebo ak používali 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, agonisti sérotonínových 5-HT₁ receptorov (triptány), priamo a nepriamo účinkujúce sympatomimetiká (vrátane adrenergických bronchodilatancií, pseudoeferínu a fenylpropanolamínu), vazopresorické látky (napr. adrenalín, noradrenalín), dopamínergické látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín alebo buspiron.

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

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, utlmať krvotvorbu alebo nežiaduco ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek; majú závažnú renálnu insuficienciu alebo stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene; používajú linezolid dlhšie ako 10 – 14 dní. Linezolid sa má takýmto pacientom podávať, len ak je možné dôkladné sledovanie hladín hemoglobínu, krvného obrazu a počtu trombocytov.

Ak sa počas liečby linezolidom vyskytne závažná myelosupresia, liečba sa musí ukončiť, s výnimkou, keď sa lekár domnieva, že je absolútne nevyhnutné v nej pokračovať, a v takomto prípade sa musí intenzívne monitorovať krvný obraz a musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

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

U pacientov liečených linezolidom v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“) dlhšie, ako je maximálna odporúčaná 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 nezaslepanej štúdií, do ktorej boli zaradení závažne chorí pacienti s infekciami súvisiacimi so zavedenými intravaskulárnymi katétami, sa u pacientov liečených linezolidom pozorovala vyššia mortalita v porovnaní s pacientmi liečenými vankomycínom/dikloxacilínom/oxacilínom [78/363 (21,5 %) oproti 58/363 (16,0 %)]. Hlavným faktorom, ktorý ovplyvnil mortalitu, bola skutočnosť, či sa pri vstupnom vyšetrení potvrdilo, že išlo o infekciu vyvolanú grampozitívnym mikroorganizmom. Mortalita bola podobná 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

Hnačka súvisiaca s antibiotikami a kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hnačky súvisiacej s *Clostridioides difficile* bola hlásená v súvislosti s používaním takmer všetkých antibiotík vrátane linezolidu a môže byť v rozsahu závažnosti od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne závažná hnačka počas alebo po použití linezolidu. Ak sa potvrdila alebo existuje podozrenie na hnačku súvisiacu s antibiotikami a kolitídu súvisiacu s antibiotikami, prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami 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 súvisiace so súbežným používaním linezolidu a sérotonínergických látok vrátane antidepresív ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov (pozri časť 4.5). Súbežné používanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) okrem prípadov, kedy je súbežné používanie linezolidu a sérotonínergických látok nevyhnutné. V takýchto prípadoch majú byť pacienti starostlivo sledovaní kvôli prejavom a príznakom sérotonínového syndrómu ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky, lekári majú zvážiť vysadenie jednej alebo oboch látok; ak sa vysadí súbežne užívaná sérotonínergická látka, môžu sa vyskytnúť príznaky z vysadenia.

Rabdomyolýza

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

Hyponatrémia a SIADH

U niektorých pacientov liečených linezolidom sa pozorovala hyponatrémia a/alebo syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (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.

Krčce

U pacientov liečených linezolidom bol hlásený výskyt krčv. 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 pri antibakteriálnej liečbe 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 súbežne používajúcich 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

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 skúšaniach hodnotené.

Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. 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 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 nebola stanovená.

V kontrolovaných klinických skúšaní 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

Každý ml roztoku obsahuje 45,7 mg (t.j. 13,7 g/300 ml) glukózy. Tento údaj sa musí vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus alebo s iným ochorením spojeným s intoleranciou glukózy.

Sodík

Každý ml roztoku tiež obsahuje 0,38 mg (114 mg/300 ml) sodíka, čo zodpovedá 0,02 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Obsah sodíka sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Linezolid infúzny roztok sa môže ďalej pripravovať na podávanie s roztokmi obsahujúcimi sodík (pozri časti 4.2, 6.2 a 6.6) a to sa musí brať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa bude pacientovi podávať.

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 fenyľpropanolamíniom-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenyľpropanolamíniom-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 fenyľpropanolamínu 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 látok, 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 dextrometorfanom, sa nepozorovali žiadne účinky sérotonínového syndrómu (zmätenosť, delírium, nepokoj, tremor, červenanie sa, potenie, 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 látkami vrátane antidepresív ako sú inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, keďže je súbežné používanie kontraindikované (pozri časť 4.3), starostlivosť o

pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami nevyhnutná, je opísaná v časti 4.4.

Použitie s potravinami bohatými na tyramín

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

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Linezolid sa detegovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánnych izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzy 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_{max} linezolidu priemerne o 21 % [90 % IS, 15, 27] a AUC priemerne o 32 % [90 % IS, 27, 37]. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

Warfarín

Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10 %-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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúca tabuľka uvádza prehľad nežiaducich účinkov lieku s frekvenciami založenými na dátach z klinických štúdií počas ktorých viac ako 6000 dospelých pacientov dostávalo odporúčané dávky

linezolidu po dobu až do 28 dní. 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 prerušeniu liečby boli bolesti hlavy, hnačka, nauzea a vracanie. Asi 3 % pacientov prerušili liečbu kvôli výskytu nežiaducej udalosti spojennej s liekom.

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

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby linezolidom s nasledovnou frekvenciou: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami, vrátane psedomembranóznej kolitídy*, vaginitída		
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia*, anémia*†	pancytopénia*, leukopénia*, neutropénia, eozinofília	sideroblastová anémia*	myelosupresia*
Poruchy imunitného systému			anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatrémia	laktátová acidóza*	
Psychické poruchy	insomnia			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, zmeny vnímania chute (kovová chuť), závraty	krče*, periférna neuropatia*, hypestézia, parestézia		sérotonínový syndróm**
Poruchy oka		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny v zornom poli*	optická neuritída*, strata zraku*, zmeny v zrakovej ostrosti*, zmeny vo vnímaní farieb*
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)		
Poruchy ciev	hypertenzia	tranzitórny ischemický atak, flebitída, tromboflebitída		
Poruchy	hnačka, nauzea,	pankreatitída,	povrchové	

gastrointestinálneho traktu	vracanie, lokalizovaná alebo celková abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia,	gastritída, brušná distenzia, sucho v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena zafarbenia alebo porucha jazyka	zafarbenie zubov	
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky funkcie pečene; zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy alebo alkalické fosfatázy	zvýšená hladina celkového bilirubínu		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, bulózna dermatitída, dermatitída, diaforéza	toxická epidermálna nekrolýza [#] , Stevensov-Johnsonov syndróm [#] , hypersenzitívna vaskulitída	alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			rabdomyolýza*	
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi	zlyhanie obličiek, polyúria, zvýšený kreatinín		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálna porucha		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, lokalizovaná bolesť	zimnica, únava, bolesť v mieste podania injekcie, zvýšený pocit smädu		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Chémia</u> zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy, kreatinínkinázy, lipázy, amylázy alebo glukózy nie nalačno; znížené hladiny celkových proteínov, albumínu, sodíka alebo vápnika; zvýšené alebo znížené hladiny draslíka alebo	<u>Chémia</u> zvýšené hladiny sodíka alebo vápnika; Znížená hladina glukózy stanovenej nie nalačno; zvýšené alebo znížené hladiny chloridov		

	bikarbonátu			
	<u>Hematológia</u> zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov; znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit alebo počet červených krviniek; zvýšený alebo znížený počet krvných doštičiek alebo bielych krviniek	<u>Hematológia</u> zvýšený počet retikulocytov; znížený počet neutrofilov		

*Pozri časť 4.4

**Pozri časti 4.3 a 4.5

Frekvencia nežiaduceho účinku bola odhadnutá použitím „Pravidla 3“

†Pozri nižšie

Nasledujúce nežiaduce účinky linezolidu sa 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 2,0 % pacientov hlásená anémia. U pacientov so život ohrozujúcimi infekciami a súčasnými komorbiditami, ktorí boli zaradení do programu umožňujúceho poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use”), bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyvinula anémia pri užívaní linezolidu ≤ 28 dní, 2,5 % (33/1326) v porovnaní s 12,3 % (53/430) pri liečbe > 28 dní. Percentuálny podiel prípadov, u ktorých sa v dôsledku liečby vyvinula závažná forma anémie vyžadujúca transfúziu krvi, bol u pacientov liečených ≤ 28 dní 9 % (3/33) a u pacientov liečených > 28 dní 15 % (8/53).

Pediatrická populácia:

Bezpečnostné údaje z klinických štúdií založené na viac ako 500 pediatrických pacientoch (vo veku do 17 rokov) nenaznačujú, že by sa bezpečnostný profil linezolidu u pediatrických pacientov líšil od dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Nie je známe špecifické antidotum.

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, Iné antibiotiká, ATC kód: J01XX08

Všeobecné vlastnosti

Linezolid je syntetická antibakteriálna látka, ktorá patrí do novej triedy antimikrobiálnych látok, oxazolidinónov. *In vitro* je účinný proti aeróbnym grampozitívnym baktériám a anaeróbnym mikroorganizmom. Linezolid selektívne inhibuje syntézu bakteriálnych bielkovín pomocou jedinečného mechanizmu účinku. Špecificky sa viaže na príslušné miesto na bakteriálnom ribozóme (23S podjednotky 50S 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, počas ktorého plazmatické hladiny linezolidu prevýšili minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) príslušného mikroorganizmu.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre linezolid a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Kategória
<u>Citlivé organizmy</u>
Grampozitívne aeróby: <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
Grampozitívne anaeróby: <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, 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 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) 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, bakterémia súvisiaca so zavedením katétra, bakterémia neznámeho pôvodu a iné infekcie) 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 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 štúdii s malým počtom osôb s ventrikulo-peritoneálnym šantom 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 neporušenou 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. Elimináčny 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

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 neporušenými obličkovými funkciami 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 vrcholové plazmatické koncentrácie dvoch hlavných metabolitov asi 10-násobne vyššie ako boli pozorované u pacientov s nenarušenými obličkovými funkciami. 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. Child-Pughova skupina A alebo B). Farmakokinetika linezolidu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (t.j. Child-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 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 (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 rovnakú dávku.

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 mozgovomiechovom moku po podaní jednorazových aj opakovaných dávok linezolidu. Terapeutické koncentrácie sa v mozgovomiechovom moku trvale nedosiahli alebo neudržali. Preto sa použitie linezolidu pri empirickej liečbe u pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému neodporúča.

Starší: 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 materskú toxicitu u gravidných myší a súviseli so zvýšeným odumieraním embryí, vrátane zníženého počtu mláďat vo vrhu, zníženou hmotnosťou plodov a zvýšenou genetickou predispozíciou na odchýlky hrudnej kosti u príslušného kmeňa myší. U potkanov sa pozoroval mierne toxický účinok na gravidné samice pri expozíciách nižších ako sú 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 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Do roztoku sa nesmú pridávať žiadne aditíva. Ak sa linezolid podáva súbežne s inými liekmi, každý liek sa musí podať oddelene podľa príslušných pokynov na spôsob podávania. Ak sa používa tá istá

intravenózna súprava pre následné podanie infúzií niekoľkých liekov, súprava sa musí prepláchnuť pred a po podaní linezolidu kompatibilným infúznym roztokom (pozri časť 6.6).

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

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením: 3 roky

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

Z mikrobiologického hľadiska pokiaľ spôsob otvorenia nevyklučuje riziko kontaminácie, je nutné liek použiť okamžite. Pokiaľ nie je roztok okamžite použitý, čas a podmienky uchovávania sú na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Freeflex vak:

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

KabiPac fľaša:

Až do času použitia uchovávajú infúznú fľašu vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Linezolid Kabi 2 mg/ml, infúzny roztok je dodávaný v nasledovných baleniach:

Viacvrstvový polyolefinový infúzny freeflex vak, bez latexu, jednorazový, pripravený ihneď na použitie, uzavretý vo vnútri vonkajšej fólie (polyester/polypropylén alumínium film)

alebo

polyetylénová fľaša s nízkou hustotou (KabiPac) ako vnútorný obal, uzatvorená so zátkou s gumeným diskom cez ktorý je možné vsunúť ihlu.

Vak alebo fľaša obsahuje 300 ml roztoku.

Veľkosti balenia:

Polyolefinový vak (Freeflex): 10, 30 alebo 50 infúzných vakov.

Polyetylénová fľaša (KabiPac): 10, 30 alebo 50 infúzných fliaš (balené v samostatných škatuliach).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Freeflex vaky:

Odstráňte vonkajšiu fóliu len tesne pred použitím, potom pevným stlačením vaku skontrolujte, či roztok nevyteká. Ak vak presakuje, nepoužívajte ho, pretože sterilita roztoku môže byť porušená.

Roztok sa pred použitím musí vizuálne skontrolovať a použiť sa môže len číry roztok bez viditeľných častíc. Nepoužívajte tieto vaky v sériových spojeniach. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí

zlikvidovať. Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Nepoužívajte znovu čiastočne použité vaky.

KabiPac fľaše:

Vyberte z vonkajšieho obalu len tesne pred použitím. Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať a použiť sa môže len číry roztok bez viditeľných častíc. Nepoužívajte tieto fľaše v sériových spojeniach. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Nepoužívajte znovu čiastočne použité fľaše.

Linezolid Kabi 2 mg/ml infúzny roztok je kompatibilný s nasledujúcimi roztokmi:

- infúzny intravenózný roztok glukózy 5 % (50 mg/ml),
- infúzny intravenózný roztok chloridu sodného 0,9 % (9 mg/ml)
- Ringerov injekčný roztok s laktátom (Hartmannov injekčný roztok).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o., Na strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0128/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. mája 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025