

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

APEL 600 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 600 mg linezolidu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta
Biela, oválna, bikonvexná, z oboch strán hladká filmom obalená tableta s rozmermi 18 x 9 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nozokomiálna pneumónia

Pneumónia získaná v komunite

APEL je indikovaný u dospelých na liečbu pneumónie získanej v komunite a nozokomiálnej pneumónie, ktoré sú vyvolané grampozitívnymi baktériami, so známou alebo predpokladanou citlivosťou na liek. Pri rozhodovaní, či je linezolid na liečbu vhodný, sa musia vziať do úvahy výsledky mikrobiologických testov alebo informácia o výskyte rezistencie na antibakteriálne látky medzi grampozitívnymi baktériami, (príslušné organizmy pozri časť 5.1).
Linezolid nie je účinný v liečbe infekcií 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 podkožných tkanív (pozri časť 4.4)

APEL je indikovaný na liečbu komplikovaných infekcií kože a podkožných tkanív u dospelých, len ak mikrobiologické testy potvrdili, že infekcia bola spôsobená citlivými grampozitívnymi baktériami. Linezolid nie je účinný proti infekciám, ktoré sú vyvolané gramnegatívnymi patogénmi. Linezolid sa má používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a podkožných 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.
Pri použití sa musia do úvahy vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba je možné začať infúziou, filmom obalenými tabletami alebo perorálne suspenziou.

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

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých

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

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

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

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

Odporúčané dávkovanie je nasledovné:

Infekcie	Dávkovanie	Dĺžka liečby
Nozokomiálna pneumónia	600 mg dvakrát denne	10 – 14 dní
Pneumónia získaná v komunite		
Komplikované infekcie kože a podkožných tkanív	600 mg dvakrát denne	

Pediatrická populácia

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

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

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

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

Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známy klinický význam vyšších expozícií (viac ako 10 násobných) dvoma primárnymi metabolitmi linezolidu u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, sa má linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatrnosťou a len po uvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

Počas 3-hodinovej hemodialýzy sa odstráni približne 30 % dávky linezolidu, preto sa má linezolid hemodialyzovaným pacientom podávať 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 neporušenou funkciou obličiek alebo s ľahkou až stredne ťažkou renálnou insuficienciou.

Linezolid sa preto musí používať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, ktorí sú v hemodialyzačnom programe a iba za predpokladu, že predpokladaný prínos preváži možné riziko.

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD, z angl. continuous ambulatory peritoneal dialysis) alebo alternatívnu liečbu obličkového zlyhania (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 až po zvážení pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať perorálne dvakrát denne.

Cesta podania: perorálne použitie.

Tablety sa užívajú nezávisle od jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

Linezolid sa nesmie používať u pacientov, ktorí užívajú akékoľvek liečivo inhibujúce monoaminooxidázu A alebo B (napr. fenelzín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid), alebo ak užívali takéto liečivo počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Ak nie je možné dôkladné sledovanie pacienta a monitorovanie krvného tlaku, tak sa linezolid nesmie podávať u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami alebo u pacientov súbežne užívajúcich nasledujúce liečivá:

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, feochromocytómom, karcinoidom, tyreotoxikózou, bipolárnou depresiou, schizoafektívnou poruchou, akútnymi stavmi zmätenosti.
- Liečivá: 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. adrenalín, noradrenalín), dopamínergné látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín alebo buspirón.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených linezolidom, bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu). V prípadoch s dokumentovaným priebehom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po prerušení liečby linezolidom na úroveň hodnôt pred liečbou. Zdá sa, že riziko týchto účinkov súvisí s dĺžkou liečby. 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 s ťažkou renálnou insuficienciou, nezávisle od toho, či sú hemodialyzovaní, a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí majú už existujúcu anémiu, granulocytopéniu alebo trombocytopéniu, používajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmiť krvotvorbu alebo nežiaduco ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek, majú ťažkú renálnu insuficienciu alebo stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie pečene; sú liečení 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, s výnimkou, keď sa lekár domnieva, že je absolútne nevyhnutné v nej pokračovať, a v takomto prípade sa musí intenzívne sledovať krvný obraz a musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

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

U pacientov liečených linezolidom v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“) dlhšie, ako je maximálna dĺžka liečby 28 dní, bol

hlásený zvýšený výskyt závažnej anémie. Títo pacienti častejšie vyžadovali transfúziu krvi. Po uvedení lieku na trh boli taktiež hlásené prípady anémie vyžadujúcej transfúziu krvi, pričom viac prípadov sa vyskytlo u pacientov liečených linezolidom dlhšie ako 28 dní.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sideroblastickej anémie. Tam kde bol čas jeho prejavu známy, bola väčšina pacientov 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 klinických skúšaniach u pacientov s krvnou grampozitívnou infekciou 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 alebo oxacilínom [78/363 (21,5 %) oproti 58/363 (16,0 %)]. Hlavným faktorom, ktorý ovplyvnil mortalitu, bola skutočnosť, či sa pri vstupnom vyšetrení potvrdilo, že išlo o infekciu vyvolanú grampozitívnym mikroorganizmom. Mortalita bola porovnateľná medzi skupinami pacientov, ktorí mali infekciu vyvolanú čisto grampozitívnymi mikroorganizmami (miera pravdepodobnosti 0,96; 95 % interval spoľahlivosti: 0,58 – 1,59), ale bola signifikantne vyššia ($p = 0,0162$) v skupine s linezolidom u pacientov, ktorí mali pri vstupnom vyšetrení potvrdený iný patogén, alebo nemali diagnostikovaný kauzálny infekčný patogén (miera pravdepodobnosti 2,48; 95 % interval spoľahlivosti: 1,38 – 4,46). Najvýraznejší nepomer sa vyskytol počas liečby a do 7 dní po ukončení podávania skúšaného lieku. Počas štúdie získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v skupine s linezolidom a viac ich zomrelo na gramnegatívne alebo polymikrobiálne infekcie. z toho dôvodu sa linezolid má používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a podkožných 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 a kolitída súvisiace s antibiotikami vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hnačky vyvolávanej baktériou *Clostridium difficile*, boli hlásené v súvislosti s takmer všetkými antibiotikami vrátane linezolidu, v rozsahu od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Preto je dôležité brať túto diagnózu do úvahy u pacientov, u ktorých sa počas liečby linezolidom alebo po nej rozvinula závažná hnačka. V prípade preukázanej alebo suspektnej hnačky alebo kolitídy súvisiacej s antibiotikami má byť prerušená prebiehajúca liečba antibakteriálnymi liekmi vrátane linezolidu a okamžite sa má začať vhodná liečba. Lieky inhibujúce črevnú peristaltiku sú v tomto prípade kontraindikované.

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 bikarbonátu alebo hyperventilácie, sa musí bezodkladne poskytnúť adekvátna lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, majú sa zvážiť prínosy ďalšieho používania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

Porucha funkcie mitochondrií

Linezolid inhibuje syntézu mitochondriálneho proteínu. Následkom tejto inhibície sa môžu vyskytnúť nežiaduce udalosti ako sú laktátová acidóza, anémia a neuropatia (optického nervu a periférna); tieto udalosti sa vyskytujú častejšie, ak sa liek používa dlhšie ako 28 dní.

Sérotonínový syndróm

Boli zaznamenané spontánne hlásenia prípadov sérotonínového syndrómu súvisiaceho so súčasným podávaním linezolidu a sérotonínergických látok, napr. antidepresív ako selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3), okrem prípadov, kedy je podávanie linezolidu a súbežne sérotonínergických látok potrebné. V takých prípadoch majú byť u pacientov pozorne sledované prejavy a príznaky sérotonínového syndrómu ako je kognitívna

dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia alebo porucha koordinácie. Ak sa takéto prejavy alebo príznaky vyskytnú, lekár musí zvážiť prerušenie podávania jednej alebo oboch látok; ak sú vysadené súbežne podávané sérotonínergické látky, môže sa vyskytnúť syndróm z vysadenia.

Rabdomyolýza

Pri použití linezolidu bola hlásená rabdomyolýza. Linezolid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre rabdomyolýzu. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy, linezolid sa má vysadiť a má sa začať vhodná liečba.

Hyponatriémia a SIADH

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

Periférna a optická neuropatia

U pacientov liečených linezolidom bola hlásená periférna neuropatia, neuropatia optického nervu a optická neuritída, niekedy progredujúca do straty videnia. Tieto hlásenia boli v prvom rade 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 a je nevyhnutné vyšetrenie u oftalmológa. Ak niektorý pacient užíva linezolid dlhšie ako odporúčaných 28 dní, majú byť jeho zrakové funkcie pravidelne kontrolované.

Ak sa vyskytne periférna neuropatia alebo neuropatia optického nervu je nutné zvážiť pomer prínosu ďalšieho užívania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

Zvýšené riziko neuropatie sa môže vyskytnúť ak sa linezolid používa u pacientov, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali antimykobakteriálne lieky .

Krče

U pacientov liečených linezolidom boli hlásené krče. Vo väčšine týchto prípadov bola hlásená anamnéza záchvatov alebo rizikové faktory pre záchvaty. Pacienti majú byť poučení o nutnosti informovať svojho lekára, ak mali v minulosti záchvaty kŕčov.

Inibítory 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 alebo o bezpečnosti linezolidu, ak sa podáva pacientom so sprievodným 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 pacienta (pozri časti 4.3 a 4.5).

Použitie s jedlom bohatým na tyramín

Pacientov treba upozorniť, aby nejedli veľké množstvá potravín bohatých na tyramín (pozri časť 4.5).

Superinfekcia

Účinky liečby linezolidom na fyziologickú črevnú mikroflóru neboli v klinických skúšaníach hodnotené.

Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k superinfekcii spôsobenej necitlivými mikroorganizmami. 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, musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

Osobitné skupiny

Linezolid sa má podávať so zvláštnou opatnosťou u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou a len vtedy, ak predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacientom s ťažkou hepatálnou insuficienciou sa odporúča podávať linezolid len vtedy, ak predpokladaný prínos prevýši teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha fertility

Linezolid reverzibilne znížil 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 hodnotenia

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibitor monoaminoxidázy (MAOI). Údaje zo štúdií o interakciách a o bezpečnosti linezolidu podávaného pacientom súbežne užívajúcim 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 pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

Potenciálne interakcie vedúce k zvýšeniu krvného tlaku

U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vyvolával linezolid ďalšie zvýšenie tlaku krvi spôsobené pseudoefedrínom a fenylpropanolamíniomchloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylpropanolamíniomchloridom spôsobilo priemerné zvýšenie systolického tlaku krvi o 30 – 40 mmHg v porovnaní so zvýšením o 11 – 15 mmHg pri podávaní samotného linezolidu, o 14 – 18 mmHg pri podávaní samotného pseudoefedrínu alebo fenylpropanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placebo. Podobné štúdie sa neuskutočnili u hypertenzných osôb. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom (vrátane dopamínerných látok), aby sa pri spoločnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

Potenciálne sérotonínergické interakcie

U zdravých dobrovoľníkov sa skúmala možná lieková interakcia s dextrometorfánom. Dextrometorfán sa podával (v dvoch dávkach po 20 mg s odstupom 4 hodiny) samostatne alebo spolu s linezolidom skúmaným subjektom. u zdravých dobrovoľníkov, ktorý užívali linezolid s dextrometorfánom, sa nepozorovali žiadne účinky sérotonínového syndrómu (zmätenosť, delírium, nepokoj, tremor, červenanie sa, potenie, 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 opioidy, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, keďže súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3), opatrenia u pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami potrebná, sú popísané v časti 4.4.

Použitie s jedlom bohatým na tyramín

U osôb, ktoré dostávali 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 príjmu nadmerných množstiev potravy a nápojov s vysokým obsahom tyramínu (napr. zrelé syry,

kvasnicový extrakt, nedestilované alkoholické nápoje a výrobky z fermentovaných sójových bôbov ako je sójová omáčka).

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Linezolid sa detegovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánných izoforiem CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzýmy P450 u potkanov. Preto sa u linezolidu nepredpokladajú žiadne liekové interakcie indukované CYP450.

Rifampicín

Účinok rifampicínu na farmakokinetiku linezolidu bol študovaný u 16 zdravých dospelých mužských dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný linezolid 600 mg dvakrát denne počas 2,5 dňa. Časť dostávala počas 8 dní ešte 600 mg rifampicínu denne, časť rifampicín nedostávala vôbec. Rifampicín znížil C_{max} linezolidu a AUC v priemere o 21 % [90 % CI: 15, 27], respektíve v priemere o 32 % [90 % CI: 27, 37]. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

Warfarín

Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10 % zníženie priemerných hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru protrombínového času (INR) a 5 % zníženie 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

Údaje o použití linezolidu u gravidných žien sú nedostatočné. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí existuje. Linezolid sa nemá používať v gravidite, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné, t.j. len ak potenciálny prínos preváži riziko.

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že 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 zhoršenia zraku (pozri časti 4.4 a 4.8) počas používania linezolidu a majú byť poučení, aby neviedli motorové vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich objavia tieto príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedená tabuľka poskytuje zoznam nežiaducich účinkov lieku s frekvenciou založenou na údajoch (bez ohľadu na príčinu) z klinických štúdií, v ktorých viac ako 6000 dospelých pacientov dostávalo doporučené dávky linezolidu po dobu až 28 dní.

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky súvisiace s liekom, ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli bolesti hlavy, hnačka, nevoľnosť a vracanie. Kvôli výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom približne 3 % pacientov prerušili liečbu.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby linezolidom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté ($1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami pseudomembránová kolitída*, vaginitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia*, anémia*†	pancytopénia*, leukopénia*, neutropénia, eozinofília	sideroblastická anémia*		myelosupresia*
Poruchy imunitného systému			anafylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatriémia	laktátová acidóza*		
Psychické poruchy	nespavosť				
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, zmena chuti (kovová chuť)	kŕče *, periférna neuropatia*, hypestézia, parestézia			sérotonínový syndróm**
Poruchy oka		neuropatia optického nervu*, rozmazané videnie*	zmeny v zornom poli*		optická neuritída*, strata videnia*, zmeny v zrakovej ostrosti*, zmeny vo vnímaní farieb*,
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)			
Cievne poruchy	hypertenzia,	tranzitórny ischemický atak flebitída, tromboflebitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo generalizovaná bolesť brucha, zápcha, dyspepsia,	pankreatitída, gastritída, brušná distenzia, glositída, suchosť v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída,	povrchové sfarbenie zubov		

Trieda orgánových systémov	Časté (1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
		zmena farby jazyka alebo iná jeho porucha			
Poruchy pečene a žľazových ciest	abnormálne výsledky pečeňových testov; zvýšenie hodnôt AST, ALT alebo alkalického fosfatázy	zvýšenie hodnôt celkového bilirubínu			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, dermatitída, bulózna dermatitída, diaforeza	toxická epidermálna nekrolýza [#] , Stevensov-Johnsonov syndróm [#] , hypersenzitívna a vaskulitída		alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			rabdomyolýza *		
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina dusíka urey v krvi (BUN)	renálne zlyhanie, zvýšená hladina kreatinínu, polyúria			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálna porucha			
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, kreatínkin-zy, lipázy, amylázy alebo glukózy stanovenej nie nalačno. Znížené hladiny celkových bielkovín, albumínu, sodíka alebo vápnika. Zvýšená alebo znížená hladina draslíka alebo bikarbonátu. <u>Hematológia</u>	<u>Biochémia</u> Zvýšená hladina sodíka alebo vápnika. Znížená hladina glukózy 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 (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
	Zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov. Znížený hemoglobín, hematokrit alebo počet erytrocytov. Zvýšený alebo znížený počet trombocytov alebo leukocytov.				

* Pozri časť 4.4

** Pozri časti 4.3 a 4.5

Frekvencia nežiaduceho účinku odhadnutá použitím „Pravidla 3“

† Pozri nižšie

Nasledujúce nežiaduce reakcie linezolidu sa považovali vo vzácnych prípadoch za závažné: lokalizovaná bolesť brucha, tranzitórne ischemické ataky a hypertenzia.

† V kontrolovaných klinických štúdiách, kde bol linezolid podávaný až 28 dní, bola anémia hlásená u 2 % pacientov. V klinických skúškach osobitnej povahy (compassionate use - "použitie v nevyhnutných prípadoch") u pacientov so život ohrožujúcimi infekciami a základnými komorbiditami sa anémia rozvinula u 2,5 % pacientov (33/1326) pri používaní linezolidu po dobu až do 28 dní, oproti 12,3 % pacientov (53/430) liečených po dobu dlhšiu ako 28 dní. Podiel prípadov hlásených ako s prípravkom súvisiaca závažná anémia vyžadujúca transfúziu krvi bolo 9 % (3/33) u pacientov liečených menej ako 28 dní a 15 % (8/53) u pacientov liečených vyše 28 dní.

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti z klinických štúdií u viac ako 500 pediatrických pacientov (od narodenia do 17 rokov) nevykazujú žiadne nové poznatky o tom, 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 % z dávky linezolidu sa odstráni počas trojhodinovej hemodialýzy, ale nie sú k dispozícii údaje o odstránení linezolidu peritoneálnou dialýzou alebo hemoperfúziou. Dva primárne metabolity linezolidu sa tiež do určitej miery odstraňujú hemodialýzou.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antibakteriálne liečivá, ATC kód: J01XX08

Mechanizmus účinku

Linezolid je syntetická antibakteriálna látka, ktorá patrí do novej triedy antibiotík, oxazolidinónov. *In vitro* je účinný proti aeróbnym grampozitívnym baktériám a anaeróbnym mikroorganizmom.

Linezolid selektívne inhibuje syntézu bakteriálnych bielkovín pomocou jedinečného mechanizmu účinku. Linezolid sa viaže na miesto na bakteriálnom ribozóme (23S podjednotky 50S podjednotky) a bráni tak tvorbe funkčného iniciačného komplexu 70S, ktorý je základnou zložkou translačného účinku procesu.

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

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

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v čase, preto je nutné získať miestne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Nevyhnutná je požiadavka odborného odporúčania v prípadoch, keď účinnosť liečby je, vzhľadom k miestnej prevalencii rezistencie, neistá.

KATEGÓRIE
Citlivé organizmy Grampozitívne aeróbne mikroorganizmy: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Stafylokoky koaguláza-negatívne <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokoky skupiny C Streptokoky skupiny G Grampozitívne anaeróbne mikroorganizmy: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Rezistentné organizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i>

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

Aj keď linezolid vykazuje určitú *in vitro* 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) preukazujú, že linezolid je zvyčajne účinný proti mikroorganizmom, ktoré sú rezistentné na jednu alebo viac tried antimikrobiálnych látok. Rezistencia na linezolid je spojená s bodovými mutáciami na géne kódujúcom 23S rRNA. Podobne ako pri iných antibiotikách, ak boli použité u pacientov s ťažko liečiteľnými infekciami a/alebo dlhodobo, bol aj u linezolidu pozorovaný náhly pokles citlivosti. Rezistencia na linezolid bola zaznamenaná pri enterokokoch, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívnych stafylokokoch. Vo všeobecnosti bola rezistencia spojená s predĺženými cyklami liečby a prítomnosťou náhradných materiálov alebo nedrénovaných abscesov. Ak je preukázaný výskyt organizmov rezistentných na antibiotiká v zdravotníckom zariadení, mal by byť kladený dôraz na zavedenie takých opatrení, ktoré by viedli ku kontrole infekcie.

Informácie z klinických štúdií

Štúdie v pediatrickej populácii:

V otvorenej štúdií bola účinnosť linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodín) porovnávaná s vankomycínom (10 – 15 mg/kg každých 6 – 24 hodín) pri liečbe infekcií spôsobených suspektnými alebo potvrdenými grampozitívnymi patogénmi (vrátane nozokomiálnej pneumónie, komplikovaných infekcií kože a podkožných tkanív, bakteriémie súvisiacej s katétrom, bakteriémie z neznámeho zdroja a iných infekcií) u detí od narodenia do 11 rokov. Percento klinicky vyliečených v klinicky hodnotiteľnej populácii bolo 89,3 % (134/150) a 84,5 % (60/71) pri linezolide a pri vankomycíne v danom poradí (95 % CI: 4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

APEL 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 (perorálne a intravenózne podanie v skríženej štúdií) je úplná (približne 100 %). Absorpciu významne neovplyvňuje príjem potravy a absorpcia perorálnej suspenzie je podobná absorpcii, ktorá 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 štúdií sa po perorálnom podávaní 600 mg linezolidu dvakrát denne až do dosiahnutia rovnovážneho stavu stanovili hodnoty 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 asi 31 % a nie je závislá od koncentrácie.

Koncentrácie linezolidu sa stanovovali v rôznych telesných tekutinách u určitého počtu zdravých dobrovoľníkov po opakovanom podávaní. 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 epiteliálnej výstelky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0. v štúdiu s malým počtom osôb s ventrikuloperitoneálnym skratom (shuntom) a v podstate bez prejavov meningitídy bol po opakovanom podaní linezolidu pri C_{max} pomer v cerebrospinálnej tekutine k plazmatickej koncentrácii 0,7:1,0.

Biotransformácia

Linezolid sa primárne 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) je hlavným metabolitom u človeka, a predpokladá sa, že vzniká neenzymatickým procesom. Metabolit kyseliny aminoetoxyoctovej (PNU-142300) je prítomný v menšom množstve. Boli popísané aj iné, menej zastúpené neaktívne metabolity.

Eliminácia

U pacientov s neporušenou funkciou obličiek alebo s ľahkou až stredne ťažkou 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 nezistilo prakticky žiadne množstvo pôvodnej látky, zatiaľ čo približne 6 % a 3 % z každej dávky sa objavilo v stolici ako PNU-142586 a 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 klírens stáva mierne nelineárny. 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 skupiny

Porucha funkcie obličiek

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

U 24 pacientov s ťažkou 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 neporušenou funkciou obličiek. Vrcholové plazmatické koncentrácie linezolidu neboli ovplyvnené.

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia (< 18 rokov veku)

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

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

U novorodencov do 1 týždňa veku sa systémový klírens linezolidu (vypočítaný na základe telesnej hmotnosti v kg) rapídne zvýšil v prvom týždni života. Preto novorodenci, ktorým bolo podávaných 10 mg/kg každých 8 hodín, budú mať najväčšiu systémovú expozíciu prvý deň po pôrode. Keďže klírens sa počas prvých týždňov života rapídne zvyšuje, nadmerné hromadenie linezolidu sa pri tomto režime dávkovania v tomto období neočakáva.

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

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

Starší ľudia

Farmakokinetika linezolidu sa signifikantne nemení u starších pacientov vo veku 65 rokov a starších.

Ženy

Ženy majú o niečo menší distribučný objem ako muži a priemerná hodnota klírensu sa u nich znižuje po korekcii na telesnú hmotnosť približne o 20 %. u žien sú vyššie plazmatické koncentrácie, čo možno čiastočne pripísať rozdielu v telesnej hmotnosti. Pretože sa priemerný polčas linezolidu významne nelíši u mužov a žien, neočakáva sa, že plazmatická koncentrácia u žien prevýši tú, ktorá je dobre tolerovaná, a preto nie je potrebná zmena dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Linezolid znižuje fertilitu a reprodukčné schopnosti u samcov potkanov v expozičných hladinách približne rovnakých ako sa predpokladajú 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 predpokladaným u ľudí. Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili materskú toxicitu u gravidných myší a súviseli so zvýšeným odumieraním embryí, vrátane zníženého počtu mláďat vo vrhu, zníženou hmotnosťou plodov a zvýšenou genetickou predispozíciou na odchýlky hrudnej kosti u príslušného kmeňa myší. U potkanov sa pozoroval mierne toxický účinok na gravidné samice pri expozíciách nižších ako sú predpokladané klinické expozície. Zaznamenala sa mierna toxicita pre plod, ktorá sa prejavila jeho zníženou hmotnosťou, zníženou osifikáciou hrudnej kosti a rebier pred ich zrastom, zníženým prežívaním mláďat a miernym spomalením dozrievania. Pri párení sa u týchto zvierat pozorovali reverzibilné zvýšené predimplantačné straty závislé od dávky so zodpovedajúcim poklesom fertility. U králikov bola znížená hmotnosť plodu iba pri maternálnej toxicite (klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy) pri hodnotách expozície 0,06 násobne nižšej v porovnaní s predpokladanou expozíciou u ľudí založenej na AUC. Jednalo sa o živočíšne druhy so známou citlivosťou k pôsobeniu 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 80 mg/kg/deň nezvratná, minimálna až mierna axonálna degenerácia sedacieho nervu. Minimálna degenerácia sedacieho nervu bola tiež pozorovaná pri 3-mesačnej predbežnej nekropsii u 1 samca v tejto dávkovej hladine. Bolo vykonané citlivé morfológické hodnotenie perfúzie pevných tkanív, aby sa zistili dôkazy degenerácie optického nervu. Minimálna až mierna degenerácia zrakového nervu bola evidentná u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch podávania, ale priamy vzťah k liečbe je nejasný z dôvodu akútneho charakteru nálezu a jeho asymetrického rozloženia. Degenerácia zrakového nervu bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou jednostrannou degeneráciou očného nervu u starších potkanov a môže sa jednať o zhoršení zmien bazálneho stavu.

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 neprítomnosti genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza

kukuričný škrob

hyprolóza

karboxymetylškrob, sodná soľ

stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza

makrogol

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné PVC / PVDC-Alu blistre

Veľkosť balenia: 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 a 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0059/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. marca 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025