

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Krka 2 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho roztoku obsahuje 2 mg linezolidu. Každý 300 ml infúzny vak obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

- Glukóza (13,7 g/300 ml)
- Sodík (114 mg/300 ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry bezfarebný až žltý alebo až žltkasto hnedý roztok (pH: 4,6 – 5,2, osmolalita: 270 mOsmol/kg – 320 mOsmol/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nozokomiálna pneumónia.

Komunitne získaná pneumónia.

Linezolid Krka je indikovaný dospelým na liečbu komunitne získanej pneumónie a nozokomiálnej pneumónie, ak sa potvrdilo alebo existuje podozrenie, že bola vyvolaná citlivými grampozitívnymi baktériami. Pri rozhodovaní, či je Linezolid Krka na liečbu vhodný, sa musia vziať do úvahy výsledky mikrobiologických testov alebo informácie o výskyte rezistencie voči antibakteriálnym látkam medzi grampozitívnymi baktériami (pozri časť 5.1 pre príslušné mikroorganizmy).

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 mäkkých tkanív (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Linezolid sa môže používať ako počiatočná liečba vo forme infúzneho roztoku, filmom obalených tabliet alebo perorálnej suspenzie.

Pacienti, ktorí začali liečbu parenterálnou formou, môžu prejsť na ktorúkoľvek perorálnu formu, ak je to klinicky indikované. V takýchto prípadoch nie je potrebná úprava dávky, pretože 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 bakteriémiou nie je potrebné zvýšenie odporúčanej dávky ani dĺžky liečby.

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

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť linezolidu u detí a dospievajúcich (vo veku < 18 rokov) nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

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

Závažná porucha funkcie obličiek (t.j. $CL_{CR} < 30$ ml/min)

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

Počas 3-hodinovej hemodialýzy sa odstráni približne 30 % dávky linezolidu, preto sa má linezolid pacientom v hemodialyzačnom programe podávať až po dialýze. Hemodialýza čiastočne odstráni primárne metabolity linezolidu, ale koncentrácie týchto metabolitov sú aj po dialýze výrazne vyššie

než tie, ktoré sú pozorované u pacientov s neporušenou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou.

Linezolid sa preto má používať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, ktorí sú v hemodialyzačnom programe, a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) alebo alternatívnu liečbu 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 len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať intravenózne dvakrát denne.

Cesta podávania: Intravenózne použitie.

Infúzny roztok sa má podávať počas 30 až 120 minút.

4.3 Kontraindikácie

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

Linezolid sa nesmie používať u pacientov, ktorí užívajú akékoľvek liečivo inhibujúce monoaminoxidázu A alebo B (napr. fenelzín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid), alebo počas dvoch týždňov od užívania takého liečiva.

Ak nie je možné dôkladné sledovanie a monitorovanie krvného tlaku pacienta, linezolid sa nemá podávať pacientom s nasledovnými ochoreniami alebo pacientom súbežne užívajúcich nasledovné liečivá:

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, feochromocytómom, karcinoidom, tyreotoxikózou, bipolárnou depresiou, schizoafektívnou poruchou, akútnymi stavmi zmätenosti.
- Pacienti užívajúci niektoré z nasledovných liečiv: inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.4), tricyklické antidepresíva, agonisty sérotonínových 5-HT₁ receptorov (triptány), priamo a nepriamo účinkujúce sympatomimetiká (vrátane adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrínu a fenylpropanolamínu), vazopresorické látky (napr. epinefrín, norepinefrín), dopamínergické 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 má pred začatím a počas 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, pancytopeniu 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. U starších pacientov, ktorí sú liečení linezolidom, môže byť vyššie riziko vzniku krvnej dyskrázie ako u mladších pacientov. Trombocytopénia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, nezávisle od toho, či sú hemodialyzovaní a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí majú preexistujúcu anémiu, granulocytopeniu alebo trombocytopéniu; užívajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmovať krvotvorbu alebo nepriaznivo ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek; majú závažnú renálnu insuficienciu alebo stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie

pečene; dostávajú liečbu dlhšie ako 10 – 14 dní. Linezolid sa má u týchto pacientov podávať len ak je možné dôkladné sledovanie hladín hemoglobínu, krvného obrazu a počtu trombocytov.

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

Okrem toho sa odporúča, aby sa 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 jej nástupu 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 grampozitívnou infekciou krvného obehu súvisiacou s katétrom

V otvorenej štúdií, do ktorej boli zaradení vážne chorí pacienti s infekciami súvisiacimi so zavedenými intravaskulárnymi katétmi, 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 potvrdila infekcia vyvolaná grampozitívnym mikroorganizmom. Miera mortality 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 žiadny 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 liečiva. Počas štúdie získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v ramene s linezolidom a viac ich zomrelo na gramnegatívne alebo polymikrobiálne infekcie. Z tohto dôvodu sa má linezolid používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, keď nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.1). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou zameranou proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

Hnačka a kolitída súvisiaca s antibiotikami

Hnačka a kolitída vyvolané antibiotikami, vrátane pseudomembránovej kolitídy a hnačky vyvolanej *Clostridium difficile*, boli hlásené v súvislosti s užívaním takmer všetkých antibiotík vrátane linezolidu a môžu mať rôznu závažnosť, od miernej hnačky po fatálnu kolitídu. Preto je potrebné zvážiť tieto diagnózy u pacientov, u ktorých sa vyvinie závažná hnačka počas alebo po užití linezolidu. Ak sa potvrdila alebo existuje podozrenie na hnačku a kolitídu súvisiacu s antibiotikami, prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami vrátane linezolidu sa má ukončiť a okamžite sa majú zaviesť príslušné terapeutické opatrenia. V takejto situácii sú kontraindikované liečivá 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 hydrogénuhličitanov alebo hyperventilácie, sa musí okamžite poskytnúť bezodkladná lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, majú sa zvážiť prínosy ďalšieho používania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

Porucha funkcie mitochondrií

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

Sérotonínový syndróm

Boli zaznamenané spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiaceho so súbežným podávaním linezolidu a sérotonínergických látok, vrátane antidepresív zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) a opioidov (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3), okrem prípadov, kedy je súbežné podávanie linezolidu a sérotonínergických látok nevyhnutné.

V takých prípadoch sa majú u pacientov pozorne sledovať prejavy a príznaky sérotonínového syndrómu ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa prejavy a príznaky vyskytnú, lekár má zvážiť prerušenie podávania jednej alebo oboch látok; ak je vysadená súbežne podávaná sérotonínergická látka, môže sa vyskytnúť syndróm z vysadenia.

Rabdomyolýza

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

Hyponatrémia a SIADH

U niektorých pacientov liečených linezolidom sa pozorovala hyponatrémia a/alebo syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion; SIADH). Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sodíka v sére u pacientov s rizikom hyponatrémie, ako sú starší pacienti alebo pacienti užívajúci lieky, ktoré môžu znižovať hladiny sodíka v krvi (napr. tiazidové diuretiká, ako je hydrochlórtiazid).

Periférna a optická neuropatia

U pacientov liečených linezolidom bola hlásená periférna ako aj optická neuropatia a optická neuritída, niekedy progredujúca do straty videnia. Tieto hlásenia boli 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 stavu a podľa potreby vyšetrenie oftalmológom. Ak niektorí pacienti užívajú linezolid dlhšie ako odporúčaných 28 dní, majú byť ich zrkové funkcie pravidelne kontrolované.

Ak sa vyskytne periférna alebo optická neuropatia, je nutné zvážiť pomer prínosu ďalšieho používania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

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

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, aby informovali svojho lekára, ak mali v minulosti záchvaty.

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO), 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 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 mikroflóru neboli v klinických skúšaniach hodnotené. Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Napríklad približne u 3 % pacientov, ktorí používali počas klinických skúšok odporúčané dávky linezolidu, sa vyskytli kandidózy súvisiace s liečivom. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, majú sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

Osobitné skupiny pacientov

Linezolid sa má podávať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou a len vtedy, ak predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacientom so závažnou hepatálnou insuficienciou sa odporúča podávať linezolid len vtedy, ak predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zníženie fertility

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

Klinické skúšania

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

Pomocné látky

300 ml infúzneho roztoku obsahuje 13,7 g glukózy. Má sa vziať od úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

300 ml infúzneho roztoku tiež obsahuje 114 mg sodíka (5 mmol), čo zodpovedá 5,7% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAO). 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 vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenylpropanolamínium-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylpropanolamínium-chloridom spôsobilo priemerné zvýšenie systolického tlaku krvi o 30 – 40 mmHg v porovnaní so zvýšením o 11 – 15 mmHg pri podávaní samotného linezolidu, o 14 – 18 mmHg pri podávaní samotného pseudoefedrínu alebo fenylpropanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placebo. Podobné štúdium sa neuskutočnilo u hypertenzných osôb. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liečiv s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínnergických látok, aby sa pri súbežnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

Potenciálne sérotonínnergické interakcie

U zdravých dobrovoľníkov sa skúmala možná lieková interakcia s dextrometorfánom.

Dextrometorfán sa podával (v dvoch dávkach po 20 mg s odstupom 4 hodín) samostatne alebo spolu s linezolidom. U zdravých osôb, ktoré užívali linezolid s dextrometorfánom, sa nepozorovali žiadne účinky sérotonínového syndrómu (zmätenosť, delírium, nepokoj, tremor, začervenanie, diaforéza, hyperpyrexia).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh zahŕňajú jedno hlásenie pacienta o účinkoch podobných sérotonínovému syndrómu počas používania linezolidu a dextrometorfánu, ktoré ustúpili po vysadení oboch liekov.

Počas klinického používania linezolidu so sérotonínergickými látkami, vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, hoci je súbežné podávanie kontraindikované (pozri časť 4.3), opatrenia pre pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami nevyhnutná, sú popísané v časti 4.4.

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

Lieky metabolizované cytochrómom P450

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

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 s rifampicínom 600 mg jedenkrát denne a bez neho počas 8 dní. Rifampicín znížil C_{max} linezolidu a AUC v priemere o 21 % [90 % IS: 15, 27], respektíve v priemere 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 % zníženie priemerných maximálnych hodnôt INR s 5 % znížením AUC INR. Pre posúdenie klinického významu týchto nálezov sú údaje od pacientov, ktorí používali warfarín súbežne s linezolidom, nedostatočné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Linezolid sa nemá používať v gravidite, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné, t.j. len ak potenciálny prínos preváži teoretické 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 linezolidu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka uvedená nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa s frekvenciami založenými na dátach zahŕňajúcich všetky kauzality z klinických štúdií, v ktorých viac ako 6 000 dospelých pacientov dostávalo odporúčané dávky linezolidu po dobu až do 28 dní.

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti spojené s liečivom, ktoré viedli k ukončeniu liečby boli bolesť hlavy, hnačka, nauzea a vracanie. Asi 3 % pacientov prerušili liečbu kvôli výskytu nežiaducej reakcie spojenej s liečivom.

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke s kategóriou frekvencie „neznáme“, pretože frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembranóznej kolitídy*, vaginitída		
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia*, anémia*†	pancytopénia*, leukopénia*, neutropénia, eozinofília	sideroblastická anémia*	myelosupresia*
Poruchy imunitného systému			anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatrémia	laktátová acidóza*	
Psychické poruchy	nespavosť			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, porucha chuti (kovová chuť), závrat	kŕče*, periférna neuropatia*,		sérotonínový syndróm**

		hypestézia, parestézia		
Poruchy oka		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny v poruche zorného poľa*	optická neuritída*, strata videnia*, zmeny v zrakovéj ostrosti*, zmeny farebného videnia*
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)		
Poruchy ciev	hypertenzia	tranzitórny ischemický atak, flebitída, tromboflebitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo generalizovaná bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, suchosť úst, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena zafarbenia jazyka alebo iná jeho porucha	povrchové zafarbenie zubov	
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky pečeňových testov; zvýšenie hladín AST, ALT alebo alkalickej fosfatázy	zvýšenie hodnôt celkového bilirubínu		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, bulózna dermatitída, dermatitída, potenie	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 urey v krvi	zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, polyúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálne poruchy		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, lokalizovaná bolesť	triaška, únava, bolesť v mieste podania		

		injekcie, zvýšený pocit smädu		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>biochémia</u> zvýšená hladina LDH, kreatínfosfoki- názy, lipázy, amylázy alebo glukózy stanovenej nie nalačno; znížené hladiny celkových bielkovín, albumínu, sodíka alebo vápnika; zvýšená alebo znížená hladina draslíka alebo hydrogenuhličita- nov; <u>hematológia</u> zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov; znížený hemoglobín, hematokrit alebo počet erytrocytov; zvýšený alebo znížený počet trombocytov alebo leukocytov	<u>biochémia</u> zvýšená hladina sodíka alebo vápnika; znížená hladina glukózy stanovenej nie nalačno; zvýšená alebo znížená hladina chloridov; <u>hematológia</u> zvýšený počet retikulocytov; znížený počet neutrofilov		

* Pozri časť 4.4

** Pozri časti 4.3 a 4.5

Frekvencia nežiaducej reakcie odhadnutá použitím „Pravidla 3“

† Pozri nižšie

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

† V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa podával linezolid v trvaní do 28 dní, bola u 2 % pacientov hlásená anémia. U pacientov so život ohrozujúcimi infekciami a súčasnými komorbiditami, ktorí boli zaradení do programu umožňujúceho poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use”), bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyvinula anémia pri užívaní linezolidu ≤ 28 dní, 2,5 % (33/1 326) v porovnaní s 12,3 % (53/430) pri liečbe > 28 dní. Percentuálny podiel prípadov, u ktorých sa v dôsledku liečby vyvinula závažná forma anémie vyžadujúca transfúziu krvi, bol u pacientov liečených ≤ 28 dní 9 % (3/33) a u pacientov liečených > 28 dní 15 % (8/53).

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti z klinických štúdií u viac ako 500 pediatrických pacientov (od narodenia do 17 rokov) nevykazujú, 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

Príznaky

Prejavy toxicity u potkanov po dávkach linezolidu 3 000 mg/kg/deň boli znížená aktivita a ataxia; zatiaľ čo u psov, ktorým sa podával linezolid v dávke 2 000 mg/kg/deň, sa vyskytlo vracanie a triaška.

Liečba

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Linezolid je syntetická antibakteriálna látka, ktorá patrí do skupiny nových 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 podjednotka 50S podjednotky) a bráni tak tvorbe funkčného iniciačného komplexu 70S, ktorý je základnou zložkou translačného procesu.

Farmakodynamické účinky

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 plazmatická hladina linezolidu prevýšila minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) príslušného mikroorganizmu.

Hraničné hodnoty

Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre linezolid (v 11.0, platné od 01.01.2021)

	Citlivé	Rezistentné
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> groups A, B,C and G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Hraničné hodnoty MIC bez ohľadu na druh*	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

*Hraničné hodnoty bez ohľadu na druh boli stanovené najmä na základe farmakokinetických a farmakodynamických (PK/PD) údajov a sú nezávislé od MIC pre špecifické druhy. Sú určené len

na použité u organizmov, pre ktoré neboli stanovené špecifické hraničné hodnoty a nie pre tie druhy, u ktorých sa testovanie citlivosti neodporúča.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie na vybrané druhy môže kolísat' v závislosti od geografickej polohy a času, a preto sú potrebné miestne údaje o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií.

Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva aspoň u niektorých typov infekcií je sporná, je potrebné poradiť sa s odborníkom.

Kategória
<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 spp.</i>
<u>Rezistentné organizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

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

Aj keď linezolid vykazuje *in vitro* určitú účinnosť proti *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 voči meticilínu, enterokokov rezistentných voči vankomycínu a streptokokov rezistentných voči penicilínu a erytromycínu) ukazujú, že linezolid je zvyčajne účinný proti mikroorganizmom, ktoré sú rezistentné voči jednej alebo viacerým triedam antimikrobiálnych látok.

Rezistencia voči linezolidu 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 u enterokokov, *Staphylococcus aureus* a koaguláza negatívnych stafylokokov. Vo všeobecnosti bola rezistencia spojená s predĺženým priebehom liečby a prítomnosťou protetických (náhradných) materiálov alebo nedrénovaných abscesov. Ak sa organizmy rezistentné voči

antibiotikám vyskytnú v nemocnici, je potrebné sprísniť opatrenia na kontrolu infekcií.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 rezistentnými grampozitívnymi patogénmi (vrátane nozokomiálnej pneumónie, komplikovaných infekcií kože a štruktúr kože, bakteriémie súvisiacej s katétrom, bakteriémie z neznámeho zdroja a iných infekcií) u detí od narodenia do 11 rokov. Miera klinického vyliečenia u klinicky hodnotiteľnej populácie boli 89,3 % (134/150) pri linezolide a 84,5 % (60/71) pri vankomycíne (95 % IS: -4,9; 14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linezolid Krka 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 štúdií) je úplná (približne 100 %). Absorpciu signifikantne 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 [smerodajná odchýlka]) 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 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 asi 31 % a nie je závislá od koncentrácie.

Koncentrácie linezolidu sa stanovovali v rôznych telesných tekutinách u obmedzeného počtu dobrovoľníkov v štúdiách s opakovaným podávaním. Pomer koncentrácie linezolidu v slinách a v pote vzhľadom ku koncentrácii v plazme bol 1,2:1,0 a 0,55:1,0 v uvedenom poradí. Pomer C_{max} v rovnovážnom stave meraný v tekutine epiteliálnej výstelky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0 v uvedenom poradí. V štúdií s malým počtom osôb s ventrikuloperitoneálnym spojením (shuntom) a v podstate bez prejavov 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 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 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 skupiny pacientov

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 neporušenou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou. U 24 pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, pričom 21 z nich bolo na pravidelnej hemodialýze, boli po niekoľkých dňoch podávania linezolidu 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 miernou až stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (t.j. Childova-Pughova trieda A a B). Farmakokinetika linezolidu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (t.j. Childova-Pughova trieda C) nebola hodnotená. Keďže sa však linezolid metabolizuje neenzymatickou cestou, nepredpokladá sa významné ovplyvnenie jeho metabolizmu pri poruche funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Starší

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. 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.

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 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 deň po narodení. Keďže klírens sa počas prvého týždňa života rapídne zvyšuje, nadmerné hromadenie linezolidu sa pri tomto režime dávkovania v tomto období neočakáva.

U dospelých (12 až 17 rokov) bola farmakokinetika linezolidu podobná ako u dospelých po dávke 600 mg. Preto dospelí, 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 spojením (shunt), 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 vždy dosiahnuté alebo udržané. Preto sa neodporúča používať linezolid na empirickú liečbu pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému.

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 spermii v semenníkoch dospelých potkanov a hypertrofia epiteliálnych buniek, ako aj hyperplázia nadsemenníkov. Zdá sa, že linezolid ovplyvňuje dozrievanie spermatozoí u potkanov. Suplementácia testosterónu nemala žiadny vplyv na linezolidom vyvolané zmeny fertility.

Hypertrofia nadsemenníkov sa nepozorovala u psov liečených počas 1 mesiaca, hoci u nich boli zjavné zmeny v hmotnosti prostaty, semenníkov a nadsemenníkov.

Štúdie reprodukčnej toxicity u myši a u potkanov nepreukázali žiadny dôkaz o teratogénnych účinkoch pri expozičných hladinách 4-násobných, resp. ekvivalentných hladinám u ľudí. Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili maternálnu toxicitu u gravidných myši a súviseli so zvýšeným odumieraním embryí, vrátane straty celého vrhu, zníženou hmotnosťou plodov a exacerbáciou normálnej genetickej predispozície na odchýlky hrudnej kosti u príslušného kmeňa myši. U potkanov sa pozoroval mierne toxický účinok na gravidné samice pri expozíciách nižších ako klinické expozície. Zaznamenala sa mierna toxicita pre plod, ktorá sa prejavila zníženou hmotnosťou plodov, zníženou osifikáciou hrudnej kosti a rebier pred ich zrastom, zníženým prežívaním mláďat a miernym spomalením dozrievania. Pri párení sa u týchto zvierat pozorovali reverzibilné zvýšené predimplantačné straty závislé od dávky so zodpovedajúcim poklesom fertility. U králikov bola znížená hmotnosť plodu iba pri maternálnej toxicite (klinické prejavy, zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy) pri hodnotách expozície 0,06-násobnej v porovnaní s predpokladanou expozíciou u ľudí založenej na AUC. Je známe, že tento druh je citlivý na účinky antibiotík.

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

Linezolid vyvoláva reverzibilnú myelosupresiu u potkanov a u psov.

U potkanov, ktorým sa podával linezolid perorálne počas 6 mesiacov bola pozorovaná pri 80 mg/kg/deň nereverzibilná, nezávažná až mierna axonálna degenerácia sedacieho nervu; nezávažná degenerácia sedacieho nervu bola tiež pozorovaná pri 3-mesačnej predbežnej nekropsii u 1 samca v tejto dávkovej hladine. Bolo vykonané citlivé morfológické hodnotenie pri zachovaní perfúzie tkanív, aby sa zistili dôkazy degenerácie zrakového nervu. Nezávažná až stredne závažná degenerácia zrakového nervu bola evidentná u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch podávania, ale priamy vzťah k liečbe je nejasný z dôvodu akútneho charakteru nálezu a jeho asymetrického rozloženia. Degenerácia zrakového nervu bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou jednostrannou degeneráciou zrakového nervu u starších potkanov a môže byť exacerbáciou bežne prebiehajúcich zmien.

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

mohohydrát glukózy
dihydrát citrónanu sodného
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 liečivami, každé liečivo sa má podať oddelene podľa príslušných pokynov na spôsob podávania. Podobne, ak sa používa tá istá intravenózna súprava pre následné podanie infúzií niekoľkých liečiv, súprava sa musí prepláchnuť pred a po podaní linezolidu kompatibilným infúznym roztokom (pozri časť 6.6).

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení: Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote v primárnom vaku po odstránení sekundárneho obalu (vrečka). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pre podmienky uchovávania po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Linezolid infúzny roztok:

Primárne balenie:

viacvrstvový polyolefinový plastový vak (300 ml) s viacvrstvovým polyolefinovým plastovým hadičkovým portom a polyolefinovým odskrutkovateľným konektorom.

Sekundárne balenie:

Vonkajšie vrečko na vak vyrobené z viacvrstvovej fólie. Vrstvy fólie z vonku dnu: polyester, hliník, polyester, propylén.

1 a 10 vakov v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Vonkajšiu fóliu odstráňte až tesne pred použitím, potom pevne postláčajte vak, aby ste zistili prípadné mikrotrhliny. Ak vak presakuje, nepoužívajte ho, pretože sterilita roztoku môže byť narušená. Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať a použiť sa môže len číry roztok bez viditeľných tuhých častíc.

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

Nepoužívajte tieto vaky v sériových spojeniach. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nepoužívajte znovu čiastočne použité vaky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0482/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. decembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. september 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).