

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Krka 600 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg linezolidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela až takmer biela oválna mierne bikonvexná filmom obalená tableta. Rozmery tablety: 18 x 9 mm.

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 informácia o výskyte rezistencie voči antibakteriálnym látkam medzi grampozitívnymi baktériami (pozri časť 5.1 pre vhodné 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 na liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív, **len** ak mikrobiologické testy potvrdili, že infekcia bola spôsobená citlivými grampozitívnymi baktériami.

Linezolid nie je účinný proti infekciám vyvolaným gramnegatívnymi patogénmi. Linezolid sa môže používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, 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 Krka filmom obalené tablety sa môžu používať ako počiatočná liečba. U pacientov, u ktorých sa začne liečba parenterálnou formou, sa môže pokračovať perorálnou formou, ak je to klinicky indikované. V takomto prípade nie je potrebná úprava dávky, pretože linezolid má biologickú dostupnosť po perorálnom podaní približne 100 %.

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých:

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

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

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

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

Odporúčané dávkovanie pre filmom obalené tablety je nasledovné:

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť podávania linezolidu deťom a dospelujúcim (< 18 rokov) nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné stanoviť odporúčané dávkovanie.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti so závažnou renálnou insuficienciou (t.j. klírens kreatinínu < 30 ml/min)

Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známy klinický význam vyšších expozícií (viac ako 10-násobných) dvoma primárnymi metabolitmi linezolidu u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, musí sa linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatrnosťou a len po uvážení, 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 musí používať so zvláštnou opatnosťou u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, ktorí sú v hemodialyzačnom programe, a len po uvážení, 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).

Pacienti s hepatálnou insuficienciou

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

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať perorálne dvakrát denne.

Cesta podávania: Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na linezolid 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 ak užívali takéto liečivo počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Ak nie je možné dôkladné sledovanie pacienta a monitorovanie krvného tlaku, linezolid sa nemá 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.
- Pacienti užívajúci niektoré z nasledujúcich 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. adrenalín, noradrenalín), 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, 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 so závažnou renálnou insuficienciou, nezávisle od toho, či sú hemodialyzovaní a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí majú už existujúcu anémiu,

granulocytopeniu alebo trombocytopeniu; používajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmať krvotvorbu alebo nežiaduco ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek; majú závažnú renálnu insuficienciu alebo stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene; 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 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 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 skúšaníach 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 katétromi, 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 žiadny patogén (miera pravdepodobnosti 2,48; 95 % interval spoľahlivosti: 1,38 – 4,46). Najvýraznejší nepomer sa vyskytol počas liečby a do 7 dní od ukončenia podávania skúšaného lieku. Počas štúdie získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v ramene s linezolidom a viac ich zomrelo na gramnegatívne alebo polymikrobiálne infekcie. Z toho dôvodu sa linezolid môže používať u pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív, u ktorých sa potvrdila alebo je možná sprievodná infekcia gramnegatívnymi mikroorganizmami, len vtedy, keď nie je k dispozícii žiadna iná alternatívna liečba (pozri časť 4.1). V takýchto prípadoch sa musí začať so súbežnou liečbou zameranou proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

Hnačka a kolitída súvisiaca s antibiotikami

Hnačka a kolitída vyvolané antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej 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 až 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 majú sa zaviesť príslušné terapeutické opatrenia. V takejto situácii sú kontraindikované lieky inhibujúce peristaltiku.

Laktátová acidóza

V súvislosti s liečbou linezolidom bola hlásená laktátová acidóza. Pacientom, u ktorých sa počas liečby linezolidom objavia prejavy a príznaky metabolickej acidózy vrátane opakovanej nauzey

alebo vracania, bolesti brucha, nízkej hladiny bikarbonátov alebo hyperventilácie, sa musí poskytnúť bezodkladná lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, majú sa zväžiť prínosy ďalšieho používania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

Porucha funkcie mitochondrií

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

Sérotonínový syndróm

Boli zaznamenané spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiaceho so súbežným podávaním linezolidu a sérotonínergických látok, vrátane antidepresív 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 majú byť u pacientov pozorne sledované prejavy a príznaky sérotonínového syndrómu ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa prejavy alebo príznaky vyskytnú, lekár má zväžiť prerušenie podávania jednej alebo oboch látok; ak je vysadená súbežne podávaná sérotonínergická látka, môže sa vyskytnúť syndróm z vysadenia.

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). U pacientov s rizikom hyponatrémie, ako sú starší pacienti a pacienti, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu znižovať hladinu sodíka v krvi (napr. tiazidové diuretiká, ako je hydrochlórtiazid), sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových hladín sodíka.

Periférna a optická neuropatia

U pacientov liečených Linezolidom Krka 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 sú 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 podľa potreby odporúčenie na oftalmológa. Ak niektorí pacienti užívajú linezolid dlhšie ako odporúčaných 28 dní, majú byť ich zrakové funkcie pravidelne kontrolované.

Ak sa vyskytne periférna alebo optická neuropatia je nutné zväžiť pomer prínosu ďalšieho užívania Linezolidu Krka 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 Krka 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 (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 mikroflóru neboli v klinických skúšaníach hodnotené. Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Napríklad približne u 3 % pacientov, ktorí dostávali 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 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 prevyšuje teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zníženie fertility

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

Klinické skúšania

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

Linezolid Krka obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibitor monoaminoxidázy (MAOI). Údaje zo štúdií o interakciách a o bezpečnosti linezolidu podávaného pacientom súbežne 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 fenylnopropanolamínium-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylnopropanolamínium-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 fenylnopropanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placebo. Podobné štúdie sa neuskutočnili u hypertenzných osôb. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínergických látok, aby sa pri spoločnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

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 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, 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 inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidy, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, hoci je súbežné podávanie kontraindikované (pozri časť 4.3), opatrenia u pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami nevyhnutne 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 jedla 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 sa detegovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánnych izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzy my P450 u potkanov. Preto sa pri linezolide 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 s rifampicínom 600 mg jedenkrát denne a bez neho počas 8 dní. Rifampicín znížil C_{max} linezolidu a AUC v priemere o 21 % [90 % IS: 15; 27] a v priemere o 32 % [90 % IS: 27; 37] v uvedenom poradí. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

Warfarín

Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10 % zníženie priemerných maximálnych hodnôt INR s 5 % znížením AUC INR. Pre posúdenie klinického významu týchto nálezov sú údaje od pacientov, ktorí používali warfarín spoločne 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 zhoršenia zraku (pozri časti 4.4 a 4.8) počas užívania linezolidu a majú byť poučení, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich objavia tieto príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

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

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 reakcie 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* [†]	pancytopenia*, 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*, hypestézia, parestézia		sérotonínový syndróm**,
Poruchy oka		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny v poruche zorného poľa*	optická neuritída*, strata videnia*, zmeny v zrakovej ostroti*, zmeny vo vnímaní farieb*
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		

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, suchosť v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena farby jazyka alebo iná jeho porucha	povrchové zafarbenie zubov	
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky pečeňových testov; zvýšenie hodnôt AST, ALT alebo alkalickej fosfatázy	zvýšenie hodnôt celkového bilirubínu		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, dermatitída, bulózna dermatitída, potenie	toxická epidermálna nekrolýza [#] , Stevensov Johnsonov syndróm [#] , hypersenzitívna vaskulitída	alopécia
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	triaska, únava, zvýšený pocit smädu		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Biochémia</u> Zvýšená hladina, LDH, kreatínfosfokinázy, lipázy, amylázy alebo glukózy stanovenej nie nalačno. Znížené hladiny celkových bielkovín, albumínu, sodíka alebo vápnika. Zvýšená alebo znížená hladina draslíka alebo	<u>Biochémia</u> Zvýšená hladina sodíka alebo vápnika. Znížená hladina glukózy stanovenej nie nalačno. Zvýšená alebo znížená hladina chloridov.		

	bikarbonátu.			
	<u>Hematológia</u> Zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov. Znížený hemoglobín, hematokrit alebo počet erytrocytov. Zvýšený alebo znížený počet trombocytov alebo leukocytov.	<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 považovali v izolovaných prípadoch za závažné: lokalizovaná bolesť brucha, tranzitórny ischemický atak mozgu a hypertenzia.

†V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa podával linezolid v trvaní do 28 dní, bola u 2,0 % pacientov hlásená anémia. U pacientov so život ohrozujúcimi infekciami a súčasnými komorbiditami, ktorí boli zaradení do programu umožňujúceho poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“), bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyvinula anémia pri užívaní linezolidu ≤ 28 dní, 2,5 % (33/1 326) 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 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 % 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 3 000 mg/kg/deň u potkanov boli znížená aktivita a ataxia; zatiaľ čo u psov, ktorým sa podával linezolid v dávke 2 000 mg/kg/deň, sa vyskytlo vracanie a triaška.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Linezolid je syntetické antibiotikum, ktoré 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 podjednotky 50S podjednotky) a bráni tak tvorbe funkčného iniciačného komplexu 70S, ktorý je základnou zložkou translačného procesu.

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

Hraničné hodnoty

Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre stafylokoky a enterokoky sú citlivé ≤ 4 mg/l a rezistentné > 4 mg/l. Pre streptokoky (vrátane *S. pneumoniae*) sú hodnoty: citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentné > 4 mg/l. Hraničné hodnoty MIC bez ohľadu na druh sú: citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentné > 4 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 použitie u organizmov, pre ktoré neboli stanovené špecifické hraničné hodnoty a nie pre tie druhy, u ktorých sa testovanie citlivosti neodporúča.

Citlivosť

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

Kategória

Citlivé organizmy

Grampozitívne aeróby:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium *

Staphylococcus aureus *

Koaguláza negatívne stafylokoky

Streptococcus agalactiae *

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes *

streptokoky skupiny C

streptokoky skupiny G

Grampozitívne anaeróby:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Rezistentné organizmy

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.

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

Aj keď linezolid vykazuje *in vitro* určitú účinnosť voči *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae*, údaje na potvrdenie klinickej účinnosti sú nedostatočné.

Rezistencia

Skrížená rezistencia

Mechanizmus účinku linezolidu sa líši od iných tried antibiotík. Štúdie *in vitro* s klinickými izolátmi (vrátane stafylokokov rezistentných 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 voči linezolidu bola zaznamenaná u enterokokov, *Staphylococcus aureus* a koaguláza negatívnych stafylokokov. Vo všeobecnosti bola rezistencia spojená s predĺženými cyklami 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.

Informácie z klinických skúšaní

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. Klinické hodnoty 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 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 [SD]) v rovnovážnom stave po podaní 600 mg intravenózne dvakrát denne boli 15,1 [2,5] mg/l a 3,68 [2,68] mg/l v uvedenom poradí.

V ďalšej 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 v uvedenom poradí. Rovnovážny stav sa dosiahne na druhý deň podávania.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých dospelých osôb je priemerne asi 40 - 50 litrov a približuje sa k hodnote celkovej telesnej vody. Väzba na plazmatické bielkoviny je 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 koncentrácie meraný pri C_{max} v rovnovážnom stave, v tekutine epitelálnej výstelky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0 v uvedenom poradí. V štúdiu s malým počtom osôb s ventrikulo-peritoneálnym spojením (shuntom) a v podstate bez prejavov meningitídy bol po viacnásobnom podaní linezolidu pomer koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine k plazmatickej koncentrácii pri C_{max} 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, v uvedenom poradí. Eliminačný polčas linezolidu je priemerne asi 5 – 7 hodín.

Mimoobličkový klírens predstavuje približne 65 % celkového klírnsu linezolidu. So zvyšujúcimi sa dávkami linezolidu sa v jeho klírense zaznamenal malý stupeň nelineárnosti. Zdá sa, že je to dôsledok nižšieho obličkového a mimoobličkového klírnsu pri vyšších koncentráciách linezolidu. Rozdiely v klírense sú však malé a neovplyvnia predpokladaný eliminačný polčas.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s renálnou insuficienciou

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

U 24 pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, pričom 21 z nich bolo na pravidelnej hemodialýze, boli po niekoľkých dňoch podávania linezolidu 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).

Pacienti s hepatálnou insuficienciou

Obmedzené údaje nasvedčujú, že farmakokinetika linezolidu, PNU-142300 a PNU-142586 sa nemení u pacientov s miernou až stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (t.j. trieda A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). Farmakokinetika linezolidu u pacientov so závažnou 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 funkcií 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 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 ventrikulo-peritoneálnym spojením (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 stále dosiahnuté alebo udržané. Preto sa neodporúča používať linezolid na empirickú liečbu pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému.

Starší pacienti

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

Ženy

Ženy majú o niečo menší distribučný objem ako muži a priemerná hodnota klírnsu sa u nich znižuje po korekcii na telesnú hmotnosť približne o 20 %. U žien sú vyššie plazmatické koncentrácie, čo možno čiastočne pripísať rozdielu v telesnej hmotnosti. Keďže však priemerný biologický polčas linezolidu nie je významne odlišný u mužov a u žien, nepredpokladá sa, že by plazmatické koncentrácie u žien značne prevyšovali už stanovené koncentrácie, ktoré sú dobre tolerované, a preto nie je potrebná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Linezolid znižuje fertilitu a reprodukčné schopnosti u samcov potkanov v expozičných hladinách približne rovnakých ako u človeka. U pohlavne dospelých zvierat boli tieto účinky reverzibilné. Neboli však reverzibilné u mladých zvierat, ktorým sa linezolid podával počas takmer celého obdobia pohlavného dozrievania. Zaznamenala sa abnormálna morfológia spermií v semenníkoch dospelých potkanov a hypertrofia epiteliálnych buniek, ako aj hyperplázia nadsemenníkov. Zdá sa, že linezolid ovplyvňuje dozrievanie spermatozoí u potkanov. Suplementácia testosterónu nemala žiadny vplyv na linezolidom vyvolané zmeny fertility.

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

Štúdie reprodukčnej toxicity u myší a u potkanov nepreukázali žiadny dôkaz o teratogénnych účinkoch pri expozičných hladinách 4-násobných, resp. ekvivalentných hladinám u ľudí. Rovnaké koncentrácie linezolidu spôsobili maternálnu toxicitu u gravidných myší a súviseli so zvýšeným

odumieraním embryí, vrátane straty celého vrhu, zníženou hmotnosťou plodov a exacerbáciou normálnej genetickej predispozície na odchýlky hrudnej kosti u príslušného kmeňa myší. U potkanov sa pozoroval mierne toxický účinok na gravidné samice pri expozíciách nižších ako sú 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 príznaky, 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 starnúcich 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

Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická
kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu A
hydroxypropylcelulóza (typ EF)
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza 3 mPas
oxid titaničitý (E171)
markogol 6000
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC//Aluminium): 10, 20, 30 filmom obalených tabliet balený v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad musí 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

Reg. číslo: 15/0478/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023

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