

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZYVOXID 2 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho roztoku obsahuje 2 mg linezolidu.

Pomocné látky so známym účinkom: 1 ml infúzneho roztoku obsahuje 45,7 mg glukózy a 0,38 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Izotonický, číry, bezfarebný až žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Nozokomiálna pneumónia.
- Pneumónia získaná v komunite.

ZYVOXID je indikovaný na liečbu pneumónie získanej v komunite a nozokomiálnej pneumónie, ak sa potvrdilo alebo existuje podozrenie, že bola vyvolaná citlivými grampozitívnymi baktériami. Pri rozhodovaní, či je ZYVOXID na liečbu vhodný, sa musia vziať do úvahy výsledky mikrobiologických testov alebo informácia o výskyte rezistencie na antibakteriálne látky medzi grampozitívnymi baktériami (pozri časť 5.1).

Linezolid nie je účinný v liečbe infekcií vyvolaných gramnegatívnymi patogénmi. Ak sa potvrdí prítomnosť gramnegatívneho patogénu, alebo ak existuje podozrenie naň, musí sa začať so súbežnou špecifickou liečbou zameranou proti gramnegatívnym patogénom.

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

ZYVOXID 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

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

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

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých

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

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

Maximálna dĺžka liečby je 28 dní. Bezpečnosť a účinnosť linezolidu, keď sa podával 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
Pneumónia získaná v komunite		
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	600 mg dvakrát denne	

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť linezolidu u detí a dospievajúcich (vo veku < 18 rokov) neboli stanovené. Aktuálne dostupné údaje sú popísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania. Preto, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje, použitie linezolidu v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Pacienti s renálnou insuficienciou

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

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (t.j. klírens kreatinínu < 30 ml/min)

Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známy klinický význam vyšších expozícií (viac ako 10-násobných) dvoma primárnymi metabolitmi linezolidu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, musí sa linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatnosťou a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

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

Linezolid sa preto musí používať so zvláštnou opatnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú dialýzu a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

Nie sú k dispozícii zatiaľ žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; CAPD) alebo alternatívnu liečbu zlyhávania obličiek (inú než hemodialýza).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania. Klinické údaje sú však obmedzené, a preto sa odporúča používať linezolid u týchto pacientov až po zvážení pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať intravenózne.

Intravenózne použitie.

Infúzny roztok sa má podávať počas 30 až 120 minút.

4.3 Kontraindikácie

Pacienti s precitlivosťou 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 používajúci 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 adrenergných bronchodilatancií, pseudoefedrínu a fenylpropanolamínu), vazopresorické látky (napr. adrenalín, noradrenalín), dopamínerné 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 podávania linezolidu dojčenie ukončiť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených linezolidom, bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu). V prípadoch s dokumentovaným priebehom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po prerušení liečby linezolidom na úroveň hodnôt pred liečbou. Zdá sa, že riziko týchto účinkov súvisí s dĺžkou liečby. U starších pacientov, ktorí sú liečení linezolidom, môže byť vyššie riziko vzniku krvnej dyskrázie ako u mladších pacientov. Trombocytopénia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, nezávisle od toho, či sú hemodialyzovaní, a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí majú už existujúcu anémiu, granulocytopéniu alebo trombocytopéniu; používajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmovať krvotvorbu alebo nežiaduco ovplyvňovať počet alebo funkciu krvných doštičiek; majú ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie pečene, alebo používajú linezolid dlhšie ako 10 – 14 dní. Linezolid sa má u týchto pacientov podávať, len ak je možné dôkladné sledovanie hladín hemoglobínu, krvného obrazu a počtu trombocytov.

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

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

U pacientov liečených linezolidom v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“) dlhšie, ako je maximálna dĺžka liečby 28 dní, bol hlásený zvýšený výskyt závažnej anémie. Títo pacienti častejšie vyžadovali transfúziu krvi. Po uvedení lieku na trh boli taktiež hlásené prípady anémie vyžadujúcej transfúziu krvi, pričom viac prípadov sa vyskytlo u pacientov liečených linezolidom dlhšie ako 28 dní.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sideroblastickej anémie. Tam kde bol čas jeho prejavu známy, bola väčšina pacientov liečená linezolidom dlhšie ako 28 dní. Po ukončení liečby linezolidom sa väčšina pacientov úplne alebo čiastočne zotavila po nasadení liečby na úpravu anémie alebo bez nej.

Nevyváženosť mortality v klinických skúšaníach u pacientov s grampozitívnou infekciou krvného riečiska súvisiacou s katétrom

V otvorenom klinickom skúšaní, do ktorého 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 po ukončení podávania skúšaného lieku. Počas klinického skúšania získalo infekciu vyvolanú gramnegatívnymi patogénmi viac pacientov v skupine s linezolidom a viac ich zomrelo na gramnegatívne alebo polymikrobiálne infekcie. Z toho dôvodu sa linezolid 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

Takmer u všetkých antibakteriálnych látok vrátane linezolidu bola hlásená pseudomembránová kolitída. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka následne po podaní akejkoľvek antibakteriálnej látky. V prípadoch podozrenia alebo potvrdenia kolitídy spojenej s antibiotikami môže byť potrebné ukončenie liečby linezolidom. Musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

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 sa pohybovať v rozsahu závažnosti od miernej hnačky po fatálnu kolitídu. Preto je potrebné zvážiť tieto diagnózy u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká 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 adekvátna lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, majú sa zvážiť prínosy ďalšieho používania linezolidu voči potenciálnym rizikám.

Porucha funkcie mitochondrií

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

Sérotonínový syndróm

Boli zaznamenané spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiaceho so súbežným podávaním linezolidu a sérotonínergických látok, vrátane antidepresív zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3), okrem prípadov, kedy je podávanie linezolidu a súbežné podávanie sérotonínergických látok nevyhnutné. V takých prípadoch majú byť u pacientov pozorne sledované príznaky sérotonínového syndrómu ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa príznaky vyskytnú, lekár má zvážiť prerušenie podávania jednej alebo oboch látok; ak sú vysadené súbežne podávané sérotonínergické látky, 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). 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 ZYVOXIDOM 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 používajú linezolid dlhšie ako odporúčaných 28 dní, majú byť ich zrakové funkcie pravidelne kontrolované.

Ak sa vyskytne periférna alebo optická neuropatia je nutné zvážiť pomer prínosu ďalšieho používania ZYVOXIDU 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.

Kŕče

U pacientov liečených linezolidom boli hlásené kŕče. 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.

Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAOI), avšak v dávkach používaných pri antibakteriálnej liečbe, nevykazuje antidepresívny účinok. Sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje z interakčných štúdií alebo zo štúdií 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 skúseniach hodnotené.

Používanie antibiotík môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Napríklad približne u 3 % pacientov, ktorí používali počas klinických skúšaní odporúčané dávky linezolidu sa vyskytli kandidózy súvisiace s liekom. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, musia sa zaviesť príslušné liečebné opatrenia.

Osobitné skupiny pacientov

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

Pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene 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 skúseniach sa nesledovali pacienti s diabetickými léziami na dolných končatinách, dekubitmi alebo ischemickými léziami, s ťažkými popáleninami alebo gangrénou. Preto sú skúsenosti s používaním linezolidu v liečbe takýchto ochorení obmedzené.

Pomocné látky

Glukóza

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

Sodík

Každý ml infúzneho roztoku tiež obsahuje 0,38 mg (114 mg/300 ml) sodíka, čo zodpovedá 0,02 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Obsah sodíka sa musí zobrať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibítor monoaminoxidázy (MAOI). K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje z interakčných štúdií a zo štúdií bezpečnosti linezolidu podávaného pacientom súbežne užívajúcim 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 4.4).

Potenciálne interakcie vedúce k zvýšeniu krvného tlaku

U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenylopropanolamíniom-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylopropanolamíniom-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 fenylopropanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placebo. Podobné klinické skúšania sa u pacientov s hypertenziou neuskutočnili. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínerných látok, aby sa pri súbežnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

Potenciálne sérotonínergické interakcie

U zdravých dobrovoľníkov sa skúmala možná lieková interakcia s dextrometorfánom. Dextrometorfán sa podával účastníkom (v dvoch dávkach po 20 mg s odstupom 4 hodiny) samostatne alebo spolu s linezolidom. U zdravých účastníkov, ktorí užívali linezolid s dextrometorfánom, sa nepozorovali žiadne účinky sérotonínového syndrómu (zmätenosť, delírium, nepokoj, tremor, červenanie sa, potenie, hyperpyrexia).

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

Počas klinického používania linezolidu so sérotonínergickými látkami, vrátane antidepresív zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidov, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, hoci je súbežné podávanie kontraindikované (pozri časť 4.3), manažment pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami potrebná, je popísaný v časti 4.4.

Použitie s jedlom bohatým na tyramín

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

Lieky metabolizované prostredníctvom cytochrómu P450

Linezolid sa detegovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP) a neinhibuje žiadnu z klinicky významných humánnych izoforiem CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1,

3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzýmy P450 u potkanov. Preto sa u linezolidu 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 % CI: 15, 27], respektíve v priemere o 32 % [90 % CI: 27, 37]. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

Warfarín

Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10 % zníženie priemerných 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 tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí existuje.

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka uvedená nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií s frekvenciou založenou na údajoch z klinických skúšaní bez ohľadu na príčinu, zahŕňajúcich viac ako 6 000 dospelých pacientov, ktorí používali odporúčané dávky linezolidu po dobu až 28 dní. Najčastejšie hlásené boli hnačka (8,9 %), nauzea (6,9 %), vracanie (4,3 %) a bolesť hlavy (4,2 %).

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

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke s frekvenciou kategórie „neznáme“, pretože skutočnú frekvenciu nemožno 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté (1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembránovej kolitídy*, vaginitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia*, anémia*†	pancytopenia*, leukopenia*, neutropenia, eozinofília	sideroblastická anémia*		myelosupresia*
Poruchy imunitného systému			anafylaxia		
Poruchy metabolizmu a výživy		hyponatriémia	laktátová acidóza*		
Psychické poruchy	nespavosť				
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, porucha chuti (kovová chuť), závrat	kŕče*, periférna neuropatia*, hypoestézia, parestézia			sérotonínový syndróm**
Poruchy oka		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny v poruche zorného poľa*		optická neuritída*, strata videnia*, zmeny v zrakovej ostrosti*, zmeny vo vnímaní farieb*
Poruchy ucha a labirintu		tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		arytmia (tachykardia)			
Cievne poruchy	hypertenzia,	prechodný ischemický atak, flebitída, tromboflebitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo celková bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, suchosť v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena farby alebo porucha jazyka	povrchové zafarbenie zubov		
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky pečeňových testov; zvýšenie hodnôt AST, ALT alebo alkalickéj fosfatázy	zvýšenie hodnôt celkového bilirubínu			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie, vyrážka	angioedém, urtikária, bulózna dermatitída, dermatitída, diaforéza	toxická epidermálna nekrolýza#, Stevensov-Johnsonov syndróm#, hypersenzitívna vaskulitída		alopécia

Trieda orgánových systémov	Časté (1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina urey v krvi	zlyhávanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, polyúria,			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálne poruchy			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, lokalizovaná bolesť	triaska, únava, bolesť v mieste podania injekcie, 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 bikarbonátu. <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 ADR odhadnutá použitím „Pravidla 3“

† Pozri nižšie

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

†V kontrolovaných klinických skúšaní, v ktorých sa podával linezolid počas až 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 % (33/1326) v porovnaní s 12,3 % (53/430) pri liečbe > 28 dní. Percentuálny podiel prípadov, u ktorých sa v dôsledku liečby vyvinula závažná forma anémie vyžadujúca transfúziu krvi, bol u pacientov liečených ≤ 28 dní 9 % (3/33) a u pacientov liečených > 28 dní 15 % (8/53).

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti z klinických skúšaní 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 nasledovné informácie môžu byť užitočné:

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Linezolid je syntetické antibiotikum, ktoré patrí medzi oxazolidinóny. *In vitro* je účinný proti aeróbnym grampozitívnym baktériám a anaeróbnym mikroorganizmom. Linezolid selektívne inhibuje syntézu bakteriálnych bielkovín pomocou jedinečného mechanizmu účinku. Špecificky sa viaže na príslušné miesto na bakteriálnom ribozóme (23S podjednotky 50S) a bráni tak tvorbe funkčného iniciačného komplexu 70S, ktorý je základnou zložkou translačného procesu.

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

Hraničné hodnoty

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 môže kolísť 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.

Katégória
<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 sp.</i>
<u>Rezistentné organizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria sp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas sp.</i>

* 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 nie sú dostatočné.

Rezistencia

Skrížená rezistencia

Mechanizmus účinku linezolidu sa líši od iných tried antibiotík. Štúdie *in vitro* s klinickými izolátmi (vrátane stafylokokov rezistentných na meticilín, enterokokov rezistentných na vankomycín a streptokokov rezistentných na penicilín a erytromycín) preukazujú, že linezolid je zvyčajne účinný proti mikroorganizmom, ktoré sú rezistentné na jednu alebo viac tried antimikrobiálnych látok.

Rezistencia na linezolid je spojená s bodovými mutáciami na géne kódujúcom 23S rRNA.

Podobne ako pri iných antibiotikách, ak boli použité u pacientov s ťažko liečiteľnými infekciami a/alebo dlhodobo, bol aj u linezolidu pozorovaný náhly pokles citlivosti. Rezistencia na linezolid bola zaznamenaná pri enterokokoch, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívnych stafylokokokoch. Vo všeobecnosti bola rezistencia spojená s predĺženými cyklami liečby a prítomnosťou náhradných materiálov alebo nedrénovaných abscesov. Ak sa organizmy rezistentné na antibiotiká vyskytnú v nemocnici, je potrebné sprísniť opatrenia na kontrolu infekcií.

Informácie z klinických skúšaní

Klinické skúšania v pediatrickej populácii:

V otvorenom klinickom skúšaní bola účinnosť linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodín) porovnávaná s vankomycínom (10-15 mg/kg každých 6-24 hodín) pri liečbe infekcií spôsobených suspektnými

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

ZYVOXID obsahuje predovšetkým (S)-linezolid, ktorý je biologicky aktívny a metabolizuje sa na neaktívne metabolity.

Absorpcia

Linezolid sa rýchlo a vo veľkej miere 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 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 celkovému objemu vody v organizme. Väzba na plazmatické bielkoviny je asi 31 % a nie je závislá od koncentrácie.

Koncentrácie linezolidu sa stanovovali v rôznych telesných tekutinách u obmedzeného počtu účastníkov v klinickom skúšaní s opakovaným podávaním. Pomer koncentrácie linezolidu v slinách a v pote vzhľadom ku koncentrácii v plazme bol 1,2:1,0 a 0,55:1,0. Pomer C_{max} v rovnovážnom stave meraný v tekutine epitelálnej výstelky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0.

V klinickom skúšaní s malým počtom účastníkov s ventrikuloperitoneálnym skratom (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.

Metabolizmus

Linezolid sa primárne metabolizuje 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 neaktívnych metabolitov.

Eliminácia

U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek 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. Elimináčny polčas linezolidu je priemerne asi 5 – 7 hodín.

Mimoobličkový klírens predstavuje približne 65 % celkového klírensu linezolidu. So zvyšujúcimi sa dávkami linezolidu sa v jeho klírense zaznamenal malý stupeň nelineárnosti. Zdá sa, že je to dôsledok

nižšieho obličkového a mimoobličkového klírensu pri vyšších koncentráciách linezolidu. Rozdiely v klírense sú však malé a neovplyvnia predpokladaný eliminačný polčas.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

U 24 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, 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 normálnou 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 poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia (< 18 rokov veku)

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

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

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

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

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

Starší pacienti

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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Linezolid znižuje fertilitu a reprodukčné schopnosti u samcov potkanov v expozičných hladinách približne rovnakých ako sa predpokladajú u človeka. U pohlavne dospelých zvierat boli tieto účinky reverzibilné. Neboli však reverzibilné u mladých zvierat, ktorým sa linezolid podával počas takmer celého obdobia pohlavného dozrievania. Zaznamenala sa abnormálna morfológia spermíí 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 predpokladaným u ľudí.

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

Zaznamenala sa mierna toxicita pre plod, ktorá sa prejavila jeho zníženou hmotnosťou, zníženou osifikáciou hrudnej kosti a rebier pred ich zrastom, zníženým prežívaním mláďat a miernym spomalením dozrievania.

Pri párení sa u týchto zvierat pozorovali reverzibilné zvýšené predimplantačné straty závislé od dávky so zodpovedajúcim poklesom fertility. U králikov bola znížená hmotnosť plodu iba pri maternálnej toxicite (klinické príznaky, zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy) pri hodnotách expozície 0,06-násobne nižšej v porovnaní s predpokladanou expozíciou u ľudí založenej na AUC. 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 nezvratná, 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 perfúzie pevných tkanív, aby sa zistili dôkazy degenerácie zrakového nervu. Nezávažná až mierna degenerácia zrakového nervu bola evidentná u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch podávania, ale priamy vzťah k liečbe je nejasný z dôvodu akútneho charakteru nálezu a jeho asymetrického rozloženia. Degenerácia zrakového nervu bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou jednostrannou degeneráciou 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 v štandardných súboroch štúdií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát glukózy
citrónan sodný (E331)
bezvodá kyselina citrónová (E330)
kyselina chlorovodíková (E507)
hydroxid sodný (E524)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Do roztoku sa nesmú pridávať žiadne aditíva. Ak sa linezolid podáva súčasne s inými liekmi, každý liek sa musí podať oddelene podľa príslušných pokynov na spôsob podávania. Ak sa používa tá istá intravenózna súprava pre následné podanie infúzií niekoľkých liekov, súprava sa musí prepláchnuť pred a po podaní linezolidu kompatibilným infúznym roztokom (pozri časť 6.6).

Je známe, že ZYVOXID 2 mg/ml infúzny roztok je fyzikálne inkompatibilný s nasledujúcimi zlúčeninami: amfotericín B, chlórpromazínium-chlorid, diazepam, pentamidínium-diizetionát, erytromycínium-laktobionát, sodná soľ fenytoínu a sulfametoxazol/trimetoprim. Okrem toho je chemicky inkompatibilný s ceftriaxómom sodným.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením: 3 roky

Po otvorení: 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 a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa vo vnútornom a vonkajšom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzny vak (Excel alebo FreeFlex) na jednorazové použitie, pripravený na okamžité použitie, bez obsahu latexu, viacvrstvový polyelefínový, uzatvorený vo vonkajšom obale z laminátovej fólie. Vaky obsahujú 100 ml alebo 300 ml roztoku a sú balené v škatuliach. Každá škatuľa obsahuje 10 infúzných vakov.

Veľkosť balenia:

10 infúzných vakov x 100 ml roztoku
10 infúzných vakov x 300 ml roztoku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Odstráňte vonkajšiu fóliu 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 pred použitím musí vizuálne skontrolovať a použiť sa môže len číry roztok bez viditeľných tuhých častíc. Nepoužívajte tieto vaky v sériových spojeniach. Nepoužívajte znovu čiastočne použité vaky.

Všetok nepoužitý liek musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

ZYVOXID 2 mg/ml je kompatibilný s nasledujúcimi roztokmi: infúzny roztok glukózy 5 %, infúzny roztok chloridu sodného 0,9 %, Ringerov injekčný roztok s laktátom (Hartmannov injekčný roztok).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0361/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. decembra 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.