

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Linezolid Accord 2 mg/ml infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 2 mg linezolidu. Každý 300 ml infúzny vak obsahuje 600 mg linezolidu. Pomocné látky so známym účinkom: každých 300 ml tiež obsahuje 13,7 g glukózy a 114 mg sodíka. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Izotonický, číry, bezfarebný až žltý roztok, takmer bez častíc, s pH v rozmedzí od 4,0 do 5,0 a osmolaritou v rozmedzí od 270 do 330 mOsmol/l.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Nozokomiálna pneumónia

V komunite získaná pneumónia

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

Linezolid nie je účinný v liečbe infekcií vyvolaných gramnegatívnymi patogénmi. Ak sa potvrdí prítomnosť gramnegatívneho patogénu, alebo ak existuje podozrenie že je takýto patogén prítomný, musí sa začať súbežne so špecifickou liečbou proti gramnegatívnym patogénom.

Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.4)

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

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

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

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

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

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

#### *Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby u dospelých*

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

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

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

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

Odporúčané dávkovanie pre infúzny roztok je nasledovné:

Infekcie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Nozokomiálna pneumónia	600 mg dvakrát denne	10 – 14 po sebe nasledujúcich dní
V komunite získaná pneumónia		
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	600 mg dvakrát denne	

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť podávania linezolidu deťom vo veku (< 18 rokov) nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ale neumožňujú uviesť odporúčania dávkovania.

*Staršie osoby:* Nie je potrebná úprava dávkovania.

*Porucha funkcie obličiek:* Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Závažná porucha funkcie obličiek (t. j. klírens kreatinínu ( $CL_{CR}$ ) < 30 ml/min): Nie je potrebná úprava dávkovania. Keďže nie je známa klinická významnosť vyšších expozícií (viac ako 10-násobných) dvom primárnym metabolitom linezolidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, musí sa linezolid používať u týchto pacientov so zvláštnou opatrnosťou a len po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

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

Linezolid sa preto musí používať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú dialýzu, a až po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko.

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti s podávaním linezolidu pacientom podstupujúcim kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (CAPD) alebo alternatívnu liečbu obličkového zlyhania (inú ako hemodialýza).

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

**Spôsob podávania:** Odporúčaná dávka linezolidu sa má podať intravenózne dvakrát denne.

Spôsob podávania: Intravenózne použitie.

Infúzny roztok sa má podávať počas 30 až 120 minút.

### 4.3 Kontraindikácie

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

Linezolid sa nesmie používať u pacientov, ktorí používajú akýkoľvek liek inhibujúci monoaminoxidázu A alebo B (napr. fenelzín, izokarboxazid, selegilín, moklobemid), alebo ak používali takýto liek počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Ak nie je možné dôkladné sledovanie pacienta a monitorovanie krvného tlaku, linezolid sa nemá podávať pacientom s nasledujúcimi základnými ochoreniami alebo pacientom súbežne používajúcim nasledujúce lieky:

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, feochromocytómom, karcinoidom, tyreotoxikózou, bipolárnou depresiou, schizoafektívnou poruchou, akútnymi stavmi zmätenosti.

- Pacienti používajúci niektorý z nasledujúcich liekov: inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.4), tricyklické antidepresíva, agonisti sérotonínových 5-HT<sub>1</sub> receptorov (triptány), priamo a nepriamo účinkujúce sympatomimetiká (vrátane adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrínu a fenypropolanolamínu), vazopresorické látky (napr. epinefrín, norepinefrín), dopamínergické látky (napr. dopamín, dobutamín), petidín alebo buspirón.

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### *Myelosupresia*

U pacientov, ktorí používali linezolid, bola hlásená myelosupresia (zahŕňajúca anémiu, leukopéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu). V prípadoch s dokumentovaným priebehom sa príslušné hematologické parametre zvýšili po prerušení liečby linezolidom na úroveň hodnôt pred liečbou. Zdá sa, že riziko týchto účinkov súvisí s dĺžkou liečby. Starší pacienti používajúci linezolid môžu mať vyššie riziko dyskrázie krvi ako mladší pacienti. Trombocytopénia sa môže častejšie vyskytovať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, nezávisle od toho, či podstupujú dialýzu, a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa odporúča dôkladné sledovanie krvného obrazu u pacientov, ktorí majú už existujúcu anémiu, granulocytopéniu alebo trombocytopéniu; používajú súbežne lieky, ktoré môžu znížiť hladiny hemoglobínu, utlmať

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

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

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

U pacientov liečených linezolidom v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use“), bol hlásený zvýšený výskyt závažnej anémie u pacientov, ktorí dostávali linezolid dlhšie, ako je maximálna dĺžka liečby 28 dní. 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. Pokiaľ bol známy čas jej nástupu, väčšina pacientov dostávala liečbu linezolidom dlhšie ako 28 dní. Väčšina pacientov sa úplne alebo čiastočne vyliečila po ukončení liečby linezolidom spolu s liečbou anémie alebo bez nej.

*Nevyváženosť mortality v klinických skúšaní u pacientov s infekciami krvného obehu spôsobenými grampozitívnymi baktériami v súvislosti so zavedením katétra*

V otvorenej štúdií, do ktorej boli zaradení vážne chorí pacienti s infekciami súvisiacimi so zavedenými intravaskulárnymi katérami, sa u pacientov liečených linezolidom pozorovala vyššia mortalita v porovnaní s pacientmi liečenými vankomycínom/dikloxacilínom/oxacilínom [78/363 (21,5 %) oproti 58/363 (16,0 %)]. Hlavným faktorom, ktorý ovplyvnil mortalitu, bola skutočnosť, či sa pri vstupnom vyšetrení potvrdilo, že išlo o infekciu vyvolanú grampozitívnym mikroorganizmom. Mortalita bola porovnateľná medzi skupinami pacientov, ktorí mali infekciu vyvolanú čisto grampozitívnymi mikroorganizmami (pomer 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 (pomer 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 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 proti gramnegatívnym mikroorganizmom.

*Hnačka a kolitída súvisiace s antibiotikami*

Hnačka súvisiaca s antibiotikami a kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembránovej kolitídy a hnačky súvisiacej s *Clostridium difficile*, bola hlásená v súvislosti s používaním takmer všetkých antibiotík vrátane linezolidu a môže byť v rozsahu závažnosti od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne závažná hnačka počas alebo po použití linezolidu. Ak sa potvrdila alebo existuje podozrenie na hnačku súvisiacu s antibiotikami alebo kolitídu súvisiacu s antibiotikami, liečba antibakteriálnymi látkami vrátane linezolidu sa má ukončiť a majú sa okamžite zaviesť adekvátne liečebné opatrenia. V takýchto situáciách sú kontraindikované lieky inhibujúce peristaltiku.

### *Laktátová acidóza*

V súvislosti s liečbou linezolidom bola hlásená laktátová acidóza. Pacientom, u ktorých sa počas liečby linezolidom objavia prejavy a príznaky metabolickej acidózy vrátane opakovanej nauzey alebo vracania, bolesti brucha, nízkej hladiny hydrogenuhličitanov alebo hyperventilácie, sa musí poskytnúť okamžitá lekárska starostlivosť. Ak sa vyskytne laktátová acidóza, majú sa zväžiť prínosy ďalšieho používania linezolidu proti potenciálnym rizikám.

### *Porucha funkcie mitochondrií*

Linezolid inhibuje mitochondriálnu syntézu proteínov. Následkom tejto inhibície môže dôjsť k nežiaducim udalostiam ako je laktátová acidóza, anémia a neuropatia (optická a periférna); tieto udalosti sú častejšie, ak sa liek používa dlhšie ako 28 dní.

### *Sérotonínový syndróm*

Boli hlásené spontánne hlásenia sérotonínového syndrómu súvisiace so súbežným používaním linezolidu a sérotonínergických látok, vrátane antidepresív, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidy (pozri časť 4.5). Súbežné používanie linezolidu a sérotonínergických látok je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) okrem prípadov, kedy je súbežné používanie linezolidu a sérotonínergických látok nevyhnutné. V takýchto prípadoch majú byť pacienti starostlivo sledovaní kvôli prejavom a príznakom sérotonínového syndrómu ako je kognitívna dysfunkcia, hyperpyrexia, hyperreflexia a nekoordinovanosť. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky, lekári majú zväžiť vysadenie jedného alebo oboch látok; ak sa vysadí súbežne užívaná sérotonínergická látka, môžu sa vyskytnúť symptómy z vysadenia.

### *Hyponatrémia a SIADH*

U niektorých pacientov liečených linezolidom sa pozorovala hyponatrémia a/alebo syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (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 bola hlásená periférna neuropatia a tiež optická neuropatia a optická neuritída niekedy vedúce k strate zraku; tieto hlásenia sa zaznamenali v prvom rade u tých pacientov, ktorí boli liečení dlhšie ako je maximálna odporúčaná dĺžka liečby 28 dní.

Všetci pacienti musia byť poučení, aby hlásili príznaky poškodenia zraku ako sú zmeny v zrakovnej ostrosti, zmeny farebného videnia, rozmazané videnie alebo porucha zorného poľa. V týchto prípadoch sa odporúča okamžité zhodnotenie stavu a podľa potreby odporúčenie k oftalmológovi. Ak niektorí pacienti používajú Linezolid Accord dlhšie ako je odporúčaná dĺžka liečby 28 dní, ich zrak má byť pravidelne vyšetrovaný.

Ak sa vyskytne periférna alebo optická neuropatia, má sa zväžiť prínos ďalšieho užívania lieku Linezolid Accord oproti potenciálnym rizikám.

Ak linezolid používajú pacienti, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali antimykobakteriálne lieky na liečbu tuberkulózy, môžu mať vyššie riziko vzniku neuropatií.

### *Krče*

U pacientov liečených linezolidom bol hlásený výskyt krčvov. Vo väčšine týchto prípadov boli hlásené záchvaty v anamnéze alebo rizikové faktory pre záchvaty. Pacienti majú byť poučení, aby informovali svojho lekára, ak sa u nich niekedy vyskytli záchvaty.

#### *Inhibitory monoaminoxidázy*

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibitor monoaminoxidázy (MAOI), avšak v dávkach používaných pri antibakteriálnej liečbe nevykazuje antidepresívny účinok. Existujú len veľmi obmedzené údaje zo štúdií o interakciách a o bezpečnosti linezolidu, ak sa podáva pacientom so sprievodnými ochoreniami a/alebo súčasne používajúcim lieky, ktoré by mohli predstavovať riziko inhibície MAO. Preto sa použitie linezolidu v takýchto prípadoch neodporúča, pokiaľ nie je možné dôkladné sledovanie a monitorovanie pacienta (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### *Použitie s potravinami bohatými na tyramín*

Pacienti musia byť upozornení, aby nejedli veľké množstvá potravín bohatých na tyramín (pozri časť 4.5).

#### *Superinfekcia*

Účinky liečby linezolidom na normálnu flóru neboli v klinických skúšaních hodnotené.

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

#### *Osobitné populácie*

Linezolid sa musí používať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek, a až po zvážení, že predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacientom so závažným poškodením funkcie pečene sa odporúča podávať linezolid len vtedy, ak predpokladaný prínos preváži teoretické riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Porucha fertility*

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

#### *Klinické skúšania*

Bezpečnosť a účinnosť linezolidu podávaného počas obdobia dlhšieho ako 28 dní nebola stanovená.

V kontrolovaných klinických skúškach 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*

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

Tento liek obsahuje 114 mg sodíka v 300 ml infúznom vaku, čo zodpovedá 5,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### *Inhibitory monoaminoxidázy*

Linezolid je reverzibilný, neselektívny inhibitor monoaminoxidázy (MAOI). Údaje zo štúdií o interakciách a o bezpečnosti linezolidu podávaného pacientom súbežne používajúcim lieky, ktoré by mohli predstavovať riziko inhibície MAO sú veľmi obmedzené. Preto sa použitie linezolidu v takýchto prípadoch neodporúča, pokiaľ nie je možné dôkladné sledovanie a monitorovanie pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Možné interakcie vedúce k zvýšeniu krvného tlaku*

U zdravých normotenzných dobrovoľníkov vystupňoval linezolid zvýšenie tlaku krvi vyvolané pseudoefedrínom a fenylpropanolamínium-chloridom. Súbežné podávanie linezolidu s pseudoefedrínom alebo fenylpropanolamínium-chloridom spôsobilo priemerné zvýšenie systolického tlaku krvi o 30 – 40 mmHg v porovnaní so zvýšením o 11 – 15 mmHg pri podávaní samotného linezolidu, o 14 – 18 mmHg pri podávaní samotného pseudoefedrínu alebo fenylpropanolamínu a o 8 – 11 mmHg pri podávaní placebo. Podobné štúdie sa neuskutočnili u jedincov s hypertenziou. Odporúča sa starostlivé titrovanie dávok liekov s vazopresívnym účinkom vrátane dopamínergických liečiv, aby sa pri súbežnom podávaní s linezolidom dosiahla žiaduca odpoveď.

##### *Možné 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 jedincov, ktorí používali 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 o pacientovi, u ktorého sa prejavili účinky podobné sérotonínovému syndrómu počas používania linezolidu a dextrometorfánu a ktoré ustúpili po vysadení oboch liekov.

Počas klinického používania linezolidu so sérotonínergickými látkami vrátane antidepresív, ako sú inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a opioidy, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Preto, keďže je súbežné používanie kontraindikované (pozri časť 4.3), starostlivosť o pacientov, pre ktorých je liečba linezolidom a sérotonínergickými látkami nevyhnutná, je opísaná v časti 4.4.

##### *Použitie s potravinami bohatými na tyramín*

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

##### *Lieky metabolizované cytochrómom P450*

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

3A4). Linezolid takisto neindukuje izoenzýmy P450 u potkanov. Preto sa u linezolidu nepredpokladajú žiadne liekové interakcie indukované CYP450.

#### *Rifampicín*

Účinok rifampicínu na farmakokinetiku linezolidu bol študovaný u šestnástich zdravých dospelých dobrovoľníkov mužského pohlavia, ktorým sa podával linezolid 600 mg dvakrát denne počas 2,5 dňa spolu so 600 mg rifampicínu jedenkrát denne počas 8 dní alebo bez rifampicínu. Rifampicín znížil  $C_{max}$  linezolidu priemerne o 21 % [90 % IS, 15, 27] a AUC priemerne o 32 % [90 % IS, 27, 37]. Mechanizmus tejto interakcie a jej klinický význam nie sú známe.

#### *Warfarín*

Ak sa k liečbe linezolidom v rovnovážnom stave pridal warfarín, bolo zaznamenané 10 % 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 počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné, t.j. len ak potenciálny prínos preváži teoretické riziko.

#### **Dojčenie**

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

#### **Fertilita**

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Tabuľka nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií s frekvenciou založenou na všetkých kauzálnych údajoch z klinických štúdií, v ktorých viac ako 2 000 dospelých pacientov používalo odporúčané dávky linezolidu do 28 dní.

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

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



Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili po uvedení lieku na trh sú zahrnuté v tabuľke s frekvenciou „Neznáme“, pretože ich častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ( $\leq 1/100$ až $< 1/10$ )	<b>Menej časté</b> ( $\leq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	<b>Zriedkavé</b> ( $\leq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	<b>Veľmi zriedkavé</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Neznáme</b> (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
<b>Infekcie a nákazy</b>	kandidóza, ústna kandidóza, vaginálna kandidóza, mykotické infekcie	kolitída súvisiaca s antibiotikami, vrátane pseudomembranóznej kolitídy*, vaginitída			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	trombocytopénia*, anémia*†	pancytopenia*, leukopénia*, neutropénia, eozinofília	Sideroblastická anémia*		myelosupresia*
<b>Poruchy imunitného systému</b>			anafylaxia		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		hyponatrémia	laktátová acidóza*		
<b>Psychické poruchy</b>	insomnia				
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy, zmeny vnímania chuti (kovová chuť), závrat	kŕče*, periférna neuropatia*, hypestézia, parestézia			sérotonínový syndróm**
<b>Poruchy oka</b>		optická neuropatia*, rozmazané videnie*	zmeny poruchy zorného poľa*		optická neuritída*, strata zraku*, zmeny vizuálnej ostrosti*, zmeny farebného videnia*

<b>Poruchy ucha a labyrintu:</b>		tinnitus			
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		arytmia (tachykardia)			
<b>Poruchy ciev</b>	hypertenzia	tranzitórny ischemický atak, flebitída, tromboflebitída			
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka, nauzea, vracanie, lokalizovaná alebo generalizovaná abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia	pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, sucho v ústach, glositída, riedka stolica, stomatitída, zmena zafarbenia alebo porucha jazyka	povrchové zafarbenie zubov		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene; zvýšená hladina aspartátamino-transferázy - AST, alanínamino-transferázy - ALT alebo alkalickej fosfatázy	zvýšená hladina celkového bilirubínu			
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikária, dermatitída, bulózna dermatitída, diaforéza,	toxická epidermálna nekrolýza <sup>#</sup> , Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>#</sup> , hypersenzitívna vaskulitída		alopécia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	zvýšená hladina dusíka močoviny v krvi	zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu, poylúria			
<b>Poruchy reprodukčného</b>		vulvovaginálna porucha			

<b>systému a prsníkov</b>					
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	horúčka, lokalizovaná bolesť	zimnica, únava, bolesť v mieste podania injekcie, zvýšený pocit smädu			
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<p><u>Chémia</u></p> <p>Zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy, kreatinínkinázy, lipázy, amylázy alebo glukózy po jedle. Znížené hladiny celkových proteínov, albumínu, sodíka alebo vápnika. Zvýšené alebo znížené hladiny draslíka alebo hydrogenuhličitanov.</p> <p><u>Hematológia</u></p> <p>Zvýšený počet neutrofilov alebo eozinofilov. Znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit alebo počet červených krviniek. Zvýšený alebo znížený počet krvných doštičiek alebo bielych krviniek.</p>	<p><u>Chémia</u></p> <p>Zvýšené hladiny sodíka alebo vápnika. Znížená hladina glukózy stanovená po jedle. Zvýšené alebo znížené hladiny chloridov.</p> <p><u>Hematológia</u></p> <p>Zvýšený počet retikulocytov.</p> <p>Znížený počet neutrofilov.</p>			

\* Pozri časť 4.4.

\*\* Pozri časti 4.3 a 4.5

# Frekvencia ADR odhadnutá použitím „Pravidla 3“

† Pozri nižšie

Nasledujúce nežiaduce reakcie na linezolid sa považovali v ojedinelých prípadoch za závažné: lokalizovaná bolesť brucha, tranzitórne ischemické ataky 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  $\geq$  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  $\geq$  28 dní 9 % (3/33) a u pacientov liečených  $>$  28 dní 15 % (8/53).

### Pediatrická populácia

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

### Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky 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 v určitej miere odstránia hemodialýzou.

Prejavmi toxicity u potkanov po podaní dávok linezolidu 3 000 mg/kg/deň boli znížená aktivita a ataxia, kým u psov dostávajúcich 2 000 mg/kg/deň linezolidu sa vyskytlo vracanie a triaška.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Iné antibakteriálne liečivá, ATC kód: J01XX08

#### ***Všeobecné vlastnosti***

Linezolid je syntetická antibakteriálna látka, ktorá patrí do novej triedy antimikrobiálnych látok, oxazolidinónov. *In vitro* je účinný proti aeróbnym grampozitívnym baktériám a anaeróbnym mikroorganizmom. Linezolid selektívne inhibuje syntézu bakteriálnych bielkovín pomocou

jedinečného mechanizmu účinku. Špecificky sa viaže na príslušné miesto na bakteriálnom ribozóme (23S na 50S podjednotke) 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**

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre stafylokoky a enterokoky sú: citlivé  $\leq 4$  mg/l a rezistentné  $> 4$  mg/l. Pre streptokoky (vrátane *S. pneumoniae*) sú hraničné hodnoty: citlivé  $\leq 2$  mg/l a rezistentné  $> 4$  mg/l.

Hraničné hodnoty MIC, ktoré nesúvisia s druhom, sú: citlivé  $\leq 2$  mg/l a rezistentné  $> 4$  mg/l. Hraničné hodnoty, ktoré nesúvisia s druhom, boli stanovené predovšetkým na základe farmakokinetických/farmakodynamických údajov a nezávisia od MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pri organizmoch, ktoré nemajú stanovenú špecifickú hraničnú hodnotu, a nie pri druhoch, pri ktorých sa neodporúča testovanie citlivosti.

### **Citlivosť**

Prevalencia získanej rezistencie pre vybrané druhy sa líši geograficky a v čase, preto sú potrebné miestne údaje o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

<b>Kategória</b>
<u>Citlivé organizmy</u>
<b>Grampozitívne aeróby:</b>
<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

<b>Grampozitívne anaeróby:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Rezistentné organizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 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 na meticilín, enterokokov rezistentných na vankomycín a streptokokov rezistentných na penicilín a erytromycín) ukazujú, že linezolid je zvyčajne účinný proti mikroorganizmom, ktoré sú rezistentné na jednu alebo viac tried antimikrobiálnych látok.

Rezistencia na linezolid súvisí s bodovými mutáciami na 23S rRNA.

Tak ako sa zaznamenalo pri iných antibiotikách používaných u pacientov s ťažko liečiteľnými infekciami a/alebo pri dlhodobej liečbe, aj pri linezolide sa pozorovalo zníženie citlivosti. Rezistencia na linezolid bola hlásená pri enterokokoch, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívnych stafylokokoch. Vo všeobecnosti sa dáva do súvislosti s dlhodobou liečbou a zavedenými protetickými pomôckami alebo abscesmi, ktoré sa nedrénovali. Ak sa organizmy rezistentné na antibiotiká premnožia v nemocniciach, je dôležité dbať na systém kontroly infekcií.

### **Informácia z klinických skúšaní**

#### Štúdie u pediatrickej populácie

V otvorenej štúdii sa účinnosť linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodín) porovnávala s vankomycínom (10 - 15 mg/kg každých 6 - 24 hodín) pri liečbe infekcií, pri ktorých je predpoklad alebo sa dokázalo, že sú vyvolané rezistentnými grampozitívnymi patogénmi (vrátane nozokomiálnej pneumónie, komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr, bakterémie súvisiacej so zavedením katétra, bakterémie neznámeho pôvodu a iných infekcií) u detí od narodenia do 11 rokov. Klinická úspešnosť

liečby v klinicky hodnotenej populácii boli 89,3 % (134/150) pre linezolid a 84,5 % (60/71) pre vankomycín (95 % IS: -4,9, 14,6).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linezolid Accord 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.

$C_{max}$  and  $C_{min}$  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 stabilizovaného stavu stanovila  $C_{max}$  21,2 [5,8] mg/l a  $C_{min}$  6,15 [2,94] mg/l. Stabilizovaný stav sa dosiahne na druhý deň podávania.

### Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých dospelých osôb je priemerne asi 40 - 50 litrov a približuje sa k hodnote celkovej telesnej vody. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 31 % a nie je závislá od koncentrácie.

Koncentrácie linezolidu sa stanovovali v rôznych telesných tekutinách u obmedzeného počtu dobrovoľníkov v štúdiách s opakovaným podávaním. Pomer koncentrácie linezolidu v slinách a v pote vzhľadom ku koncentrácii v plazme bol 1,2:1,0 a 0,55:1,0 v uvedenom poradí. Pomer koncentrácie linezolidu v tekutine epiteliálnej výstelky a v pľúcnych alveolárnych bunkách bol 4,5:1,0 a 0,15:1,0 v uvedenom poradí, pričom meranie  $C_{max}$  sa uskutočnilo v rovnovážnom stave. V štúdií s malým počtom jedincov s ventrikulo-peritoneálnym skratom a v podstate bez prejavov meningitídy bol po viacnásobnom podaní linezolidu pri  $C_{max}$  pomer koncentrácie linezolidu v cerebrospinálnej tekutine k plazmatickej koncentrácii 0,7:1,0.

### Biotransformácia

Linezolid sa metabolizuje najmä oxidáciou morfolínového kruhu, čo vedie predovšetkým k vzniku dvoch inaktívnych derivátov karboxylovej kyseliny s otvoreným kruhom; metabolit kyseliny aminoetoxyoctovej (PNU-142300) a metabolit hydroxyetylglycínu (PNU-142586). Metabolit hydroxyetylglycínu (PNU-142586) prevažuje medzi metabolitmi u človeka a predpokladá sa, že vzniká neenzymatickým procesom. Metabolit kyseliny aminoetoxyoctovej (PNU-142300) je prítomný v menšom množstve. Určili sa aj nevýznamné množstvá ďalších inaktívnych metabolitov.

### Eliminácia

U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou až stredne závažnou 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 % z každej dávky sa objaví v stolici ako PNU-142586 a 3 % ako PNU-142300. 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 klírnsu zaznamenal malý stupeň nelineárnosti. Zdá sa, že je to dôsledok

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

### ***Osobitné populácie***

**Porucha funkcie obličiek:** U pacientov so závažnou 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 miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

U 24 pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, pričom 21 z nich bolo na pravidelnej hemodialýze, boli po niekoľkých dňoch podávania linezolidu maximálne plazmatické koncentrácie dvoch hlavných metabolitov asi 10-násobne vyššie ako boli pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické koncentrácie linezolidu neboli ovplyvnené.

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

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

**Pediatrická populácia (vo veku < 18 rokov):** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u detí a dospelých (vo veku < 18 rokov) a preto sa použitie linezolidu v tejto vekovej skupine neodporúča (pozri časť 4.2). Na stanovenie odporúčaní pre bezpečné a účinné dávkovanie sú potrebné ďalšie štúdie. Farmakokinetické štúdie naznačujú, že po podaní jednorazových a opakovaných dávok u detí (1 týždeň až 12 rokov) bol klírens linezolidu (v závislosti od kg telesnej hmotnosti) vyšší u pediatrických pacientov ako u dospelých, ale klesal so stúpajúcim vekom.

Podávanie linezolidu u detí vo veku od 1 týždňa do 12 rokov v dávke 10 mg/kg každých 8 hodín denne viedlo k expozíciám približne rovnakým, aké sa dosiahli u dospelých po podávaní 600 mg dvakrát denne.

U novorodencov mladších ako 1 týždeň sa systémový klírens linezolidu (v závislosti od kg telesnej hmotnosti) výrazne zvýšil v priebehu prvého týždňa života. Preto novorodenci, ktorým sa podával linezolid v dávke 10 mg/kg každých 8 hodín denne majú najväčšiu systémovú expozíciu v prvý deň po pôrode. Avšak pri tomto dávkovaní sa počas prvého týždňa života nadmerná akumulácia nepredpokladá, pretože počas tohto obdobia sa klírens výrazne zvyšuje.

U dospelých (vo veku 12 až 17 rokov) bola farmakokinetika linezolidu po podaní dávky 600 mg podobná ako u dospelých. Preto dospelí, ktorým sa podáva 600 mg každých 12 hodín denne, budú mať podobnú expozíciu ako tá, ktorá sa pozoruje u dospelých dostávajúcich rovnakú dávku.

U pediatrických pacientov s ventrikulo-peritoneálnym skratom (shunt), ktorým sa podával linezolid v dávke 10 mg/kg každých 12 hodín alebo každých 8 hodín sa pozorovali premenlivé koncentrácie linezolidu v mozgovomiechovom moku po podaní jednorazových aj opakovaných dávok linezolidu. Terapeutické koncentrácie sa v mozgovomiechovom moku trvale nedosiahli alebo neudržali. Preto sa použitie linezolidu pri empirickej liečbe u pediatrických pacientov s infekciami centrálného nervového systému neodporúča.



**Staršie osoby:** Farmakokinetika linezolidu sa významne nemení u starších pacientov vo veku 65 rokov a viac.

**Ženy:** Ženy majú o niečo menší distribučný objem ako muži a priemerná hodnota klírensu sa u nich znižuje po korekcii na telesnú hmotnosť približne o 20 %. U žien sú vyššie plazmatické koncentrácie, čo možno čiastočne pripísať rozdielom v telesnej hmotnosti. Keďže však priemerný polčas linezolidu nie je 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 znížil fertilitu a reprodukčné schopnosti samcov potkanov pri hladinách expozície približne rovnakých ako u ľudí. 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 spermatozoidov 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 pôsobili toxicky na gravidné myši a súviseli so zvýšenou úmrtnosťou 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 expozičných nižších ako sú predpokladané klinické expozičné. Zaznamenala sa mierna toxicita pre plod, ktorá sa prejavila jeho zníženou hmotnosťou, zníženou osifikáciou segmentov hrudnej kosti (sternebrae), zníženým prežívaním mláďat a miernym spomalením dozrievania. Pri párení sa u týchto zvierat pozorovali reverzibilné zvýšené predimplantačné straty závislé od dávky so zodpovedajúcim poklesom fertility. U králikov sa vyskytla znížená hmotnosť plodu len v prípade toxicity u matky (klinické znaky, znížený prírastok hmotnosti a príjem potravy) pri hladinách expozície 0,06-násobne nižších v porovnaní s expozičiou, aká sa predpokladá u ľudí v závislosti od AUC. Pri druhu je známa citlivosť na účinky antibiotík.

Linezolid a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka laktujúcich samíc potkanov a pozorované koncentrácie v mlieku boli vyššie ako v plazme samíc.

Linezolid vyvoláva reverzibilnú myelosupresiu u potkanov a u psov.

U potkanov, ktorým sa podával linezolid perorálne počas 6 mesiacov v dávke 80 mg/kg/deň, sa pozorovala ireverzibilná minimálna až mierna axonálna degenerácia sedacích nervov; minimálna degenerácia sedacích nervov sa pri tejto dávke podávanej počas 3 mesiacov tiež pozorovala u 1 samca pri predbežnej pitve. Aby sa preukázala degenerácia optického nervu, bolo vykonané citlivé morfológické vyšetrenie perfúovaných tkanív. Minimálna až stredne závažná degenerácia optického nervu sa preukázala u 2 z 3 samcov potkanov po 6 mesiacoch dávkovania, ale priamy vzťah s liekom bol nejednoznačný z dôvodu akútnej povahy nálezu a jeho asymetrickej distribúcie. Degenerácia optického nervu, ktorá sa pozorovala, bola mikroskopicky porovnateľná so spontánnou unilaterálnou degeneráciou optického nervu hlásenou u starších potkanov a môže byť exacerbáciou základného ochorenia.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí okrem tých, ktoré sú uvedené v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku. Štúdie karcinogenity/onkogenity neboli uskutočnené, keďže sa liek podáva krátkodobo, a keďže chýbajú údaje o genotoxicite.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Monohydrát glukózy,  
dihydrát citrónanu sodného (E331),  
monohydrát kyseliny citrónovej (E330),  
kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH),  
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH),  
voda na injekcie.

### **6.2 Inkompatibility**

Ak chýbajú štúdie kompatibility, tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

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

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

Po otvorení: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak spôsob otvorenia nezabráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania bude zodpovedný používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenie na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom obale, až do použitia, na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po otvorení sú uvedené v časti 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Na jednorazové použitie, viacvrstvové polyolefinové infúzne vaky, bez obsahu latexu, pripravené na použitie a uzatvorené v prebale z laminátovej fólie. Vak obsahuje 300 ml roztoku a je balený v škatuli. Každá škatuľa obsahuje 10 infúzných vakov.

### **6.6 Špeciálne upozornenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Len na jednorazové použitie. Prebal odstráňte len vtedy, keď je liek pripravený na použitie, a potom skontrolujte, či vak nepresakuje tak, že ho silno stlačíte. Ak vak presakuje, nepoužívajte ho, pretože jeho sterilita môže byť narušená. Roztok sa pred použitím musí vizuálne skontrolovať a použiť sa môže len číry roztok bez viditeľných častíc. Nepoužívajte tieto vaky v sériových spojeniach. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Nepoužívajte znovu čiastočne použité vaky.

Infúzny roztok linezolidu je kompatibilný s nasledujúcimi roztokmi: infúzny intravenózný roztok glukózy 5%, infúzny intravenózný roztok chloridu sodného 0,9%, Ringerov injekčný roztok s mliečnanom (Hartmannov injekčný roztok).

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0038/18-S

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE**

Dátum registrácie: 30. januára 2018  
Dátum posledného predĺženia: 13. marca 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023