

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Krka 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 2 mg linezolidu.

Jeden 300ml infuzní vak obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

- glukosa (13,7 g/300 ml)
- sodík (114 mg/300 ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až žlutý nebo až žlutohnědý roztok (pH: 4,6–5,2; osmolalita: 270–320 mosmol/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nozokomiální pneumonie

Komunitní pneumonie

Přípravek Linezolid Krka je indikován u dospělých k léčbě komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie, je-li potvrzeno nebo existuje-li podezření, že jsou vyvolané citlivými grampozitivními bakteriemi. Při určování vhodnosti léčby přípravkem Linezolid Krka je nutné zvážit výsledky mikrobiologických testů nebo informace o prevalenci rezistence k antibakteriálním látkám u grampozitivních bakterií (příslušné organismy viz bod 5.1).

Linezolid nepůsobí proti infekcím vyvolaným gramnegativními patogeny. Pokud jsou gramnegativní patogeny prokázány nebo očekávány, musí být souběžně zahájena specifická léčba proti gramnegativním organismům.

Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (viz bod 4.4)

Přípravek Linezolid Krka je indikován u dospělých k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání **pouze**, bylo-li mikrobiologickými testy prokázáno, že infekce je způsobena grampozitivními bakteriemi s citlivostí na přípravek.

Linezolid nepůsobí proti infekcím vyvolaným gramnegativními patogeny. Linezolid má být podán pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání se známou nebo možnou souběžnou infekcí gramnegativními organismy pouze, pokud není alternativní volba léčby dostupná (viz bod 4.4). Za těchto okolností musí být souběžně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Léčba linezolidem smí být zahájena pouze během hospitalizace a po konzultaci s příslušným odborníkem, jako je mikrobiolog nebo specialista v oboru infektologie.

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních léčivých látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Linezolid ve formě infuzního roztoku, potahovaných tablet nebo perorální suspenze je možné používat jako iniciální léčbu. Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou, mohou být převedeni na některou z perorálních forem, pokud je to klinicky indikováno. V takových případech není nutné měnit dávku, protože perorálně podaný linezolid má přibližně 100% biologickou dostupnost.

Doporučené dávkování a trvání léčby u dospělých:

Trvání léčby závisí na patogenu, místě infekce a její závažnosti a na odpovědi pacienta na léčbu. Následující doporučení odpovídají době trvání léčby použité v klinických studiích. U některých typů infekcí mohou být vhodné kratší léčebné režimy, ty však nebyly v klinických studiích hodnoceny. Maximální doba léčby je 28 dní. Bezpečnost a účinnost linezolidu pro dobu podávání delší než 28 dnů nebyla stanovena (viz bod 4.4).

U infekcí se souběžnou bakteriemií není nutné zvýšení doporučené dávky nebo prodloužení doby trvání léčby.

Doporučená dávka pro infuzní roztok a tablety/granule pro perorální suspenzi je shodná a je následující:

Infekce	Dávkování	Trvání léčby
Nozokomiální pneumonie	600 mg dvakrát denně	10–14 po sobě následujících dnů
Komunitní pneumonie		
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	600 mg dvakrát denně	

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost linezolidu u dětí a dospívajících (ve věku < 18 let) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Těžká porucha funkce ledvin (tj. $CL_{CR} < 30$ ml/min):

Není nutná žádná úprava dávkování. Vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozií (až desetinásobek) dvěma primárními metabolity linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být linezolid používán u těchto pacientů se zvláštní opatrností a pouze tehdy, když předpokládaný přínos převyší možné riziko.

Protože se zhruba 30 % podané dávky linezolidu odstraní během 3 hodin hemodialýzy, má být linezolid podáván dialyzovaným pacientům až po dialýze. Primární metabolity linezolidu jsou do jisté míry hemodialýzou odstraňovány, ale jejich koncentrace po dialýze je stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin. Proto má být linezolid používán u dialyzovaných pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se zvláštní opatrností a pouze tehdy, když předpokládaný přínos převyší možné riziko.

V současnosti nejsou zkušenosti s podáváním linezolidu pacientům, kteří se podrobují kontinuální ambulantní peritoneální dialýze nebo alternativní léčbě renálního selhání (jiné než hemodialýza).

Porucha funkce jater:

Není nutná žádná úprava dávkování. Klinické údaje jsou však omezené, a proto se použití linezolidu u těchto pacientů doporučuje pouze tehdy, když předpokládaný přínos převyší možné riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Doporučená dávka linezolidu má být podána intravenózně dvakrát denně.

Cesta podání: Intravenózní podání.

Infuzní roztok se aplikuje v průběhu 30 až 120 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Linezolid nemá být podáván pacientům, kteří užívají nějaký léčivý přípravek inhibující monoaminoxidázu A nebo B (např. fenelzin, isokarboxazid, selegilin, moklobemid) nebo v průběhu dvou týdnů po užití takového léčivého přípravku.

Pokud není k dispozici zařízení pro pečlivé sledování pacienta a monitorování krevního tlaku, nemá být linezolid podáván pacientům s následujícími klinickými diagnózami nebo při souběžné medikaci níže uvedenými přípravky:

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, feochromocytomem, karcinoidem, tyreotoxikózou, bipolární depresí, schizoafektivní poruchou nebo akutními stavy zmatenosti.
- Pacienti užívající některé z následujících léků: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.4), tricyklická antidepresiva, agonisté serotoninových receptorů 5-HT₁ (triptany), přímo a nepřímo působící sympatomimetika (včetně adrenergických bronchodilatancí, pseudoefedrinu a fenylypropanolaminu), vazopresory (např. epinefrin, norepinefrin), dopaminergní látky (např. dopamin, dobutamin), pethidin nebo buspiron.

Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka, a proto má být kojení před zahájením léčby a během ní přerušeno (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

U pacientů používajících linezolid byla hlášena myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). V případech, kdy je výsledek znám, hematologické parametry vzrostly, po vysazení linezolidu, k hodnotám před léčbou. Zdá se, že riziko těchto účinků souvisí s délkou léčby. Starší pacienti léčení linezolidem mohou mít vyšší riziko rozvoje krevních dyskrazií než mladší pacienti. Trombocytopenie se může vyskytnout častěji u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bez ohledu na to, zda pacient podstupuje dialýzu nebo ne, a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu u pacientů, kteří: již mají anémii, granulocytopenii nebo trombocytopenii; užívají souběžně léky, které mohou snižovat hladinu hemoglobinu, zhoršovat krevní obraz nebo nepříznivě ovlivňovat množství trombocytů nebo jejich funkci; mají těžkou poruchu funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater; jsou léčení déle než 10-14 dní. Tito pacienti mají být léčení linezolidem pouze tehdy, pokud je možné pečlivé monitorování hladin hemoglobinu, krevního obrazu a počtu trombocytů.

Pokud se během léčby linezolidem objeví závažná myelosuprese, má být léčba přerušena, pokud není její pokračování považováno za absolutně nezbytné. V takovém případě je nutné použít vhodná léčebná opatření a intenzivně kontrolovat krevní obraz.

U pacientů léčených linezolidem se navíc doporučuje provádět každý týden kontrolu krevního obrazu (včetně hladiny hemoglobinu, trombocytů a celkového a diferenciálního počtu leukocytů) nezávisle na hodnotách krevního obrazu při zahájení léčby.

Ve studiích podávání ze soucitu (compassionate use) byl u pacientů používajících linezolid po dobu delší než doporučených 28 dnů hlášen zvýšený výskyt závažné anémie. Těmto pacientům bylo častěji zapotřebí podat krevní transfuzi. Případy anémie vyžadující krevní transfuzi byly rovněž hlášeny po uvedení na trh. Více případů se objevilo u pacientů, kterým byl linezolid podáván déle než 28 dní.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy sideroplastické anémie. V případech, kdy byl znám okamžik nástupu onemocnění, používala většina pacientů linezolid po dobu delší než 28 dnů. Po vysazení linezolidu se většina těchto pacientů zcela nebo částečně zotavila bez ohledu na to, zda pacienti podstupovali léčbu anémie nebo ne.

Rozdíly v mortalitě v klinické studii u pacientů s krevními infekcemi vyvolanými grampozitivními mikroorganismy souvisejícími se zavedením katetru

V otevřené studii u pacientů se závažnými infekcemi spojenými s intravaskulárním katetrem byla pozorována zvýšená mortalita u pacientů, kterým byl podáván linezolid ve srovnání s vankomycinem/dikloxacinem/oxacilinem [78/363 (21,5 %) oproti 58/363 (16,0 %)]. Hlavním faktorem ovlivňujícím míru mortality byla výchozí grampozitivní infekce. Míra mortality byla obdobná u pacientů s infekcemi vyvolanými čistě grampozitivními organismy (poměr rizik 0,96; 95% interval spolehlivosti: 0,58–1,59), avšak byla významně vyšší ($p = 0,0162$) ve skupině s linezolidem u pacientů s infekcemi vyvolanými jinými patogeny nebo u pacientů, u nichž nebyl prokázán kauzální infekční patogen (poměr rizik 2,48; 95% interval spolehlivosti: 1,38–4,46). Největší rozdíl byl zaznamenán v průběhu léčby a během 7 dnů následujících po ukončení podávání hodnoceného léčiva. Během studie ve skupině s linezolidem získalo více pacientů infekci vyvolanou gramnegativním patogenem a více pacientů zemřelo v důsledku gramnegativní či polymikrobiální infekce. Z toho důvodu má být linezolid podán pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání s prokázanou nebo možnou souběžnou infekcí gramnegativními organismy, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné možnosti léčby (viz bod 4.1). V těchto případech musí být souběžně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Průjem a kolitida související s antibiotiky

Průjem a kolitida související s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu vyvolaného bakterií *Clostridium difficile*, byly hlášeny při podávání téměř všech antibiotik včetně linezolidu, v rozsahu od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Tuto diagnózu je proto důležité zvážit u pacientů, kteří mají těžký průjem během používání linezolidu nebo po něm. V případě podezření na průjem či kolitidu související s antibiotiky nebo jejich potvrzení je třeba probíhající léčbu antibakteriálními přípravky včetně linezolidu vysadit a ihned zahájit vhodná léčebná opatření. Léky inhibující střevní peristaltiku jsou v tomto případě kontraindikovány.

Laktátová acidóza

Při podávání linezolidu byl hlášen výskyt laktátové acidózy. Pacienti, u kterých se během používání linezolidu rozvinou známky a příznaky metabolické acidózy včetně opakující se nauzey a zvracení, bolesti břicha, nízké hladiny hydrogenuhličitanu nebo hyperventilace, musí být neprodleně lékařsky ošetřeni. Dojde-li k laktátové acidóze, je třeba zvážit přínos další léčby linezolidem v porovnání s možnými riziky.

Mitochondriální dysfunkce

Linezolid inhibuje syntézu mitochondriálního proteinu. V důsledku této inhibice se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako laktátová acidóza, anémie a neuropatie (zřetelné u periferní). Tyto příhody jsou častější, je-li léčivý přípravek používán déle než 28 dní.

Serotoninový syndrom

Byla zaznamenána spontánní hlášení serotoninového syndromu při souběžném používání linezolidu a serotonergních látek, včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a opioidů (viz bod 4.5). Proto je souběžné podávání linezolidu a serotonergních látek kontraindikováno (viz bod 4.3) kromě případů, kdy je podávání obou látek nezbytné.

V takových případech musí být pacienti pečlivě pozorováni, zda se u nich neprojeví známky a příznaky serotoninového syndromu, jako např. poruchy kognitivních funkcí, hyperpyrexie, hyperreflexie nebo porucha koordinace. Pokud se takové známky nebo příznaky objeví, má lékař zvážit

vysazení jedné nebo obou látek. Po vysazení souběžně podávané serotonergní látky se mohou projevovat příznaky z vysazení.

Rhabdomyolýza

Při podávání linezolidu byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy. Linezolid má být používán s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Pokud jsou pozorovány známky nebo příznaky rhabdomyolýzy, má být podávání linezolidu přerušeno a zahájena odpovídající léčba.

Hyponatremie a SIADH

U některých pacientů léčených linezolidem byla pozorována hyponatremie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). U pacientů s rizikem hyponatremie, jako jsou starší pacienti nebo pacienti užívající léky, které mohou snižovat hladinu sodíku v krvi (např. thiazidová diuretika, jako je hydrochlorothiazid), se doporučuje pravidelně monitorovat hladinu sodíku v krvi.

Periferní neuropatie a neuropatie zrakového nervu

U pacientů léčených linezolidem byla hlášena periferní neuropatie, neuropatie zrakového nervu a optická neuritida progredující někdy až ke ztrátě zraku. Tato hlášení zahrnovala především pacienty léčené po dobu delší, než je maximální doporučená délka trvání léčby 28 dní.

Všichni pacienti mají být poučeni, že mají oznámit jakékoli příznaky postižení zraku, např. změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo defekty zorného pole. V těchto případech se doporučuje okamžité zhodnocení stavu a podle potřeby vyšetření u očního lékaře. Pokud pacient používá linezolid po dobu delší než doporučených 28 dní, je třeba pravidelně kontrolovat jeho zrakové funkce.

Pokud se objeví periferní neuropatie nebo neuropatie zrakového nervu, další podávání linezolidu má být zváženo s ohledem na potenciální rizika.

Zvýšené riziko neuropatií může nastat i u pacientů, kteří jsou souběžně s linezolidem léčeni nebo v nedávné době byli léčeni antimykobakteriálními přípravky k léčbě tuberkulózy.

Křeče

Byly hlášeny případy výskytu křečí u pacientů léčených linezolidem. Ve většině těchto případů byly hlášeny záchvaty v anamnéze nebo rizikové faktory záchvatů. Pacienti mají být poučeni o nutnosti informovat svého lékaře, pokud někdy v minulosti měli záchvaty.

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO), nicméně v dávkách používaných k antibakteriální terapii nevykazuje antidepresivní účinek. K dispozici jsou jen velmi omezené údaje z interakčních studií a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům s již existujícími stavy, které by je mohly vystavit riziku plynoucímu z inhibice MAO, nebo se souběžnou medikací, která by je mohla vystavit témuž riziku. Proto se použití linezolidu za těchto okolností nedoporučuje, pokud není možné pečlivé sledování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.5).

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin

Pacienti mají být poučeni, že nemají konzumovat velké množství potravin bohatých na tyramin (viz bod 4.5).

Superinfekce

Účinek linezolidu na běžnou střevní flóru nebyl v klinických studiích hodnocen.

Použití antibiotik může příležitostně vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Například přibližně 3 % pacientů léčených doporučenými dávkami linezolidu mělo v klinických studiích lékem způsobenou kandidózu. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba zavést vhodná opatření.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin má být linezolid podáván pouze se zvláštní opatrností a pouze tehdy, když předpokládaný přínos léčby převyší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se linezolid doporučuje podávat pouze tehdy, když předpokládaný přínos léčby převyší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha fertility

Linezolid reverzibilně snižuje fertilitu a indukuje abnormální morfologii spermatu u dospělých potkaních samců při expozici hladinám přibližně stejným, jaké jsou očekávány u člověka. Možné účinky linezolidu na mužský reprodukční systém nejsou známy (viz bod 5.3).

Klinické studie

Bezpečnost a účinnost linezolidu při podávání po dobu delší než 28 dní nebyla stanovena.

Do kontrolovaných klinických studií nebyli zahrnuti pacienti s diabetickými lézemi nohy, dekubity nebo ischemickými lézemi, závažnými popáleninami nebo gangrénou. Zkušenosti s použitím linezolidu v léčbě těchto stavů jsou proto omezené.

Pomocné látky

300 ml roztoku obsahuje 13,7 g glukosy. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s diabetem mellitem.

300 ml roztoku také obsahuje 114 mg sodíku (5 mmol), což odpovídá 5,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO). K dispozici jsou jen velmi omezené údaje z interakčních studií a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům se souběžnou medikací, která by je mohla vystavit riziku plynoucímu z inhibice MAO. Proto se použití linezolidu za těchto okolností nedoporučuje, pokud není možné pečlivé sledování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

Možná interakce vedoucí ke zvýšení krevního tlaku

U zdravých dobrovolníků s normálním krevním tlakem vyvolával linezolid další zvýšení krevního tlaku způsobené pseudoefedrinem nebo fenylpropanolamin-hydrochloridem. Souběžné podání linezolidu s pseudoefedrinem nebo fenylpropanolaminem vyvolávalo průměrné zvýšení systolického krevního tlaku řádově o 30–40 mm Hg, v porovnání s nárůstem o 11–15 mm Hg u samotného linezolidu, 14–18 mm Hg u pseudoefedrinu nebo fenylpropanolaminu a 8–11 mm Hg u placeba. Obdobné studie u pacientů s hypertenzí nebyly provedeny. K dosažení požadované odezvy u léků s vazopresivním účinkem (včetně dopaminergních látek) se doporučuje pečlivá titrace dávek, pokud jsou podávány souběžně s linezolidem.

Potenciální serotonergní interakce

Možná léková interakce s dextromethorfanem byla studována u zdravých dobrovolníků. Zkoumaným subjektům byl podán dextromethorfan (dvě dávky 20 mg v odstupu 4 hodin) souběžně s linezolidem nebo bez něj. U zdravých dobrovolníků užívajících linezolid a dextromethorfan nebyly pozorovány žádné projevy serotoninového syndromu (zmatenost, delirium, neklid, třes, zrudnutí, pocení a hyperpyrexie).

Zkušenosti po uvedení na trh: byl zaznamenán jeden případ, kdy se při souběžném používání linezolidu a dextromethorfanu projeví u pacienta účinky podobné serotoninovému syndromu. Po vysazení obou látek tyto účinky odezněly.

Během klinického podávání linezolidu souběžně se serotonergními přípravky, včetně antidepresiv jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a s opioidy, byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Proto je jejich souběžné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3), návod, jak postupovat u pacientů, u kterých je léčba linezolidem a serotonergními látkami nezbytná, je popsán v bodě 4.4.

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin

U jedinců, kteří dostávali souběžně linezolid a méně než 100 mg tyraminu, nebyla pozorována signifikantní presorická reakce. To naznačuje, že je pouze nutné vyhnout se souběžné konzumaci nadměrného množství potravin a nápojů s vysokým obsahem tyraminu (např. zrající sýry, kvasnicové extrakty, nedestilované alkoholické nápoje a fermentované produkty ze sójových bobů, jako je sójová omáčka).

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

Linezolid není v detekovatelné míře metabolizován prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450 (CYP) a neinhibuje žádné klinicky významné lidské izoformy CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Obdobně linezolid ani neindukuje izoenzymy P450 u potkanů. Proto se u linezolidu neočekávají žádné lékové interakce indukované CYP 450.

Rifampicin

Účinek rifampicinu na farmakokinetiku linezolidu byl studován u šestnácti zdravých mužských dobrovolníků, kterým bylo dvakrát denně po dobu 2,5 dne podáváno 600 mg linezolidu spolu se 600 mg rifampicinu jednou denně po dobu 8 dnů a bez podání rifampicinu. Rifampicin snížil hodnotu C_{max} a AUC u linezolidu v průměru o 21 % [90% interval spolehlivosti: 15–27], resp. v průměru o 32 % [90% interval spolehlivosti: 27–37]. Mechanismus této interakce a její klinický význam nejsou známy.

Warfarin

Pokud byl podán pacientům léčeným linezolidem po dosažení rovnovážného stavu warfarin, došlo při jejich souběžném podávání k 10% snížení průměrné maximální hodnoty INR a 5% snížení AUC INR. Pro hodnocení klinického významu těchto zjištění nejsou o pacientech, kteří užívali linezolid a warfarin k dispozici dostatečné údaje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání linezolidu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Existuje potenciální riziko pro člověka.

Linezolid nemá být podáván v těhotenství, pokud není jeho podání zcela nezbytné, tj. pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převyší možné riziko.

Kojení

Údaje získané ze studií na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka, a proto má být kojení před zahájením léčby a během ní přerušeno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech linezolid způsobil snížení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni na možnost výskytu závratí nebo příznaků postižení zraku (popis viz body 4.4 a 4.8) během používání linezolidu a mají být poučeni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, pokud se u nich některý z těchto příznaků projeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka poskytuje seznam nežádoucích účinků s četností založenou na údajích (bez ohledu na příčinu) z klinických studií, v nichž více než 6 000 dospělých pacientů dostávalo doporučené dávky linezolidu po dobu max. 28 dnů.

Nejčastěji hlášenými byly průjem (8,9 %), nauzea (6,9 %), zvracení (4,3 %) a bolest hlavy (4,2 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky se vztahem k přípravku, které vedly k přerušení léčby, byly bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení. Kvůli výskytu nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem zhruba 3 % pacientů přerušila léčbu.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v tabulce s kategorií četnosti „není známo“, neboť stávající četnost z dostupných údajů nelze určit.

Během léčby linezolidem byly s níže uvedenou četností pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, mykotické infekce	kolitida související s podáním antibiotik, včetně pseudomembranózní kolitidy, vaginitida	*	
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie*, anémie*†	pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eozinofilie	sideroblastická anémie*	myelosuprese*,
Poruchy imunitního systému			anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy		hyponatremie	laktátová acidóza*	
Psychiatrické poruchy	insomnie			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, zkreslená chuť (kovová pachůť), závrať	křeče*, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie		serotoninový syndrom**,
Poruchy oka		neuropatie zrkového nervu*, rozmazané vidění*	defekty zorného pole*	optická neuritida*, ztráta zraku*, změny zrkové ostrosti*, změny barevného vidění*
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		
Srdeční poruchy		arytmie (tachykardie)		
Cévní poruchy	hypertenze	tranzitorní ischemické ataky, flebitida, tromboflebitida		

Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, lokalizovaná nebo celková bolest břicha, zácpa, dyspepsie	pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, změna barvy nebo porucha jazyka	povrchová změna zbarvení zubů	
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální hodnoty jaterních testů, zvýšené hodnoty AST, ALT nebo alkalické fosfatázy	zvýšená hodnota celkového bilirubinu		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka	angioedém, kopřivka, dermatitida, bulózní dermatitida, diaforéza	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, hypersenzitivní vaskulitida	alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza*	
Poruchy ledvin a močových cest	zvýšená hodnota dusíku močoviny v krvi	renální selhání, zvýšená hladina kreatininu, polyurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		vulvovaginální porucha		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, lokalizovaná bolest	třesavka, únava, bolest v místě vpichu, zvýšená žízeň		
Vyšetření	<u>Chemický rozbor</u> Zvýšená hladina LDL, kreatinkinázy, lipázy, amylázy nebo glukosy po jídle. Snížená hladina celkového proteinu, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšená nebo snížená hladina draslíku nebo hydrogenuhličitanu. <u>Hematologie</u> Zvýšený počet neutrofilů nebo eozinofilů. Snížená hladina hemoglobinu, snížení hematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu	<u>Chemický rozbor</u> Zvýšená hladina sodíku nebo vápníku. Snížená hladina glukosy po jídle. Zvýšená nebo snížená hladina chloridů. <u>Hematologie</u> Zvýšený počet retikulocytů. Snížený počet neutrofilů.		

	trombocytů nebo leukocytů.			
--	----------------------------	--	--	--

* Viz bod 4.4

** Viz body 4.3 a 4.5

Nežádoucí účinek očekávaný dle „pravidla tří“

† Viz níže

Následující nežádoucí účinky související s používáním linezolidu byly ve vzácných případech hodnoceny jako závažné: lokalizovaná bolest břicha, tranzitorní ischemické ataky a hypertenze.

† V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván nejvýše 28 dnů, byla anémie hlášena u 2,0 % pacientů. V klinickém programu použití ze soucitu (compassionate use) u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a dalšími souběžnými onemocněními se anémie rozvinula u 2,5 % pacientů (33/1 326) při používání linezolidu po dobu ≤ 28 dnů, v porovnání s 12,3 % pacientů (53/430) léčených po dobu delší než 28 dnů. Podíl případů hlášených jako s přípravkem související závažná anémie a vyžadující transfuzi krve byl 9 % (3/33) u pacientů léčených ≤ 28 dní a 15 % (8/53) u pacientů léčených déle než 28 dnů.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti získané z klinických studií u víc než 500 pediatrických pacientů (ve věku od narození do 17 let) nenaznačují, že by se bezpečnostní profil linezolidu u pediatrické populace lišil od bezpečnostního profilu u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Známky toxicity u potkanů po dávkách linezolidu 3 000 mg/kg/den byly snížena aktivita a ataxie, zatímco u psů dávka 2 000 mg/kg/den vyvolala zvracení a třes.

Léčba

Není známo specifické antidotum.

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Přesto může být užitečná následující informace:

Doporučena je podpůrná péče spolu s udržováním glomerulární filtrace. Během tříhodinové hemodialýzy se vyloučí přibližně 30 % dávky linezolidu, ale nejsou dostupné žádné údaje o odstraňování linezolidu peritoneální dialýzou nebo hemoperfuzí. Dva primární metabolity linezolidu jsou též do jisté míry odstranitelné hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, ATC kód: J01XX08.

Mechanismus účinku

Linezolid je syntetická antibakteriální látka, která patří do nové třídy antibiotik, oxazolidinonů. *In vitro* působí proti aerobním grampozitivním bakteriím a anaerobním mikroorganismům. Linezolid selektivně potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku. Linezolid se specificky váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabráňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nepostradatelnou součástí translačního procesu.

Farmakodynamické účinky

Postantibiotický účinek (PAE) linezolidu *in vitro* na *Staphylococcus aureus* byl přibližně 2 hodiny. Pokud se měřil na zvířecích modelech, byl PAE *in vivo* 3,6 a 3,9 hodiny pro *Staphylococcus aureus* resp. *Streptococcus pneumoniae*. Ve studiích na zvířatech byla klíčovým farmakodynamickým ukazatelem účinnosti doba, po kterou hladina linezolidu v plazmě převyšovala minimální inhibiční koncentraci (MIC) infikujícího mikroorganismu.

Hraniční hodnoty („breakpoints“)

Hraniční hodnoty MIC (Minimum inhibitory concentration – minimální inhibiční koncentrace) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) pro linezolid (v 11.0, platné od 1. 1. 2021)

	Citlivé	Rezistentní
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Druhově nespecifické hraniční hodnoty MIC*	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

* Druhově nespecifické hraniční hodnoty byly stanoveny především na základě údajů FK/FD a jsou nezávislé na hladinách MIC pro specifické kmeny. Používají se pouze u patogenů, pro které nebyly stanoveny specifické hodnoty a nikoliv u kmenů, pro které není test citlivosti doporučen.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v čase, proto je nutné získat místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že je přinejmenším u některých typů infekcí sporné, zda je tento léčivý přípravek vhodný, doporučuje se podle nutnosti konzultace s odborníkem.

Kategorie
<u>Citlivé organismy</u>
Grampozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Koaguláza-negativní stafylokoky
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoky skupiny C
Streptokoky skupiny G
Grampozitivní anaeroby:
<i>Clostridium perfringens</i>

<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> species
<u>Rezistentní organismy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> species <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> species

* Klinická účinnost byla prokázána u citlivých izolátů ve schválených klinických indikacích.

Přestože linezolid vykazoval jistou účinnost *in vitro* proti druhům *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae*, pro průkaz klinické účinnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Rezistence

Zkřížená rezistence

Mechanismus účinku linezolidu se odlišuje od jiných antibiotických tříd. *In vitro* studie s klinickými izoláty (včetně methicilin-rezistentních stafylokoků, vankomycin-rezistentních enterokoků a penicilin- a erythromycin-rezistentních streptokoků) naznačují, že linezolid je obvykle účinný proti organismům, které jsou rezistentní vůči jedné nebo mnoha dalším skupinám antibiotik.

Rezistence u linezolidu je spojena s bodovými mutacemi na 23S rRNA.

Podobně jako je to dokumentováno u jiných antibiotik byl u linezolidu pozorován postupný pokles citlivosti u pacientů s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo při prolongaci léčby. Rezistence k linezolidu byla hlášena u enterokoků, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativních stafylokoků. Obecně je to spojeno s prodlouženou dobou léčby, přítomností protetických materiálů či u nedrénovaných abscesů. Pokud je prokázán výskyt organismů rezistentních na antibiotika ve zdravotnickém zařízení, má být kladen důraz na zavedení takových opatření, které by vedly ke kontrole infekce.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie u pediatrické populace:

V otevřené klinické studii byla u dětí ve věku od narození do 11 let porovnáována účinnost linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodin) s vankomycinem (10–15 mg/kg každých 6–24 hodin) při léčení infekcí vyvolaných pravděpodobnými nebo prokázanými rezistentními grampozitivními patogeny (zahrnující nozokomiální pneumonii, komplikované infekce kůže a kožních struktur, bakteriemií související se zavedením katetru, bakteriemií neznámého původu a jiné infekce). Procento vyléčených v klinicky hodnotitelné populaci bylo 89,3 % (134/150) a 84,5 % (60/71) pro linezolid resp. vankomycin (95% interval spolehlivosti: -4,9–14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Linezolid Krka obsahuje převážně (S)-linezolid, který je biologicky aktivní a je metabolizován na inaktivní deriváty.

Absorpce

Linezolid je rychle a rozsáhle absorbován po perorálním podání. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy do dvou hodin od podání. Absolutní biologická dostupnost linezolidu po perorálním podání (perorální a intravenózní podání ve zkřížené studii) je úplná (přibližně 100 %). Absorpce není významně ovlivněna příjmem potravy a absorpce z perorální suspenze je podobná absorpci dosahované u potahovaných tablet.

Plazmatické hodnoty C_{max} a C_{min} linezolidu (průměr a směrodatná odchylka [SD]) v ustáleném stavu po intravenózní podání 600 mg dvakrát denně byly 15,1 [2,5] mg/l a 3,68 [2,68] mg/l.

V jiné studii po perorálním podání 600 mg dvakrát denně do dosažení ustáleného stavu byly stanoveny hodnoty C_{\max} a C_{\min} 21,2 [5,8] mg/l a 6,15 [2,94] mg/l. Ustáleného stavu se dosahuje druhý den podávání.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je u zdravých dospělých kolem 40–50 l a přibližuje se objemu celkové tělesné vody. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 31 % a nezávisí na koncentraci.

Koncentrace linezolidu byly stanovené v různých tekutinách u určitého počtu zdravých dobrovolníků po opakovaném podávání. Poměr linezolidu ve slinách a potu k plazmě byl 1,2:1,0 a 0,55:1,00. Poměr v tekutině epitelální výstelky a alveolárních buňkách plic byl 4,5:1,0 a 0,15:1,0, kdy se měření C_{\max} uskutečnilo v ustáleném stavu. V malé studii u pacientů s ventrikuloperitoneálním spojením (shuntem), zejména bez zánětu mozkových blan, byl po opakovaném podání při hodnotě C_{\max} poměr linezolidu v cerebrospinálním moku k plazmě 0,7:1,0.

Biotransformace

Linezolid se primárně metabolizuje oxidací morfolinového kruhu, přičemž vznikají dva neaktivní deriváty kyseliny karboxylové s otevřeným kruhem, metabolit kyseliny aminoethoxyoctové (PNU-142300) a hydroxyethylglycinu (PNU-142586). Metabolit hydroxyethylglycinu (PNU-142586) je hlavním lidským metabolitem a předpokládá se, že je tvořen neenzymatickým procesem. Metabolit kyseliny aminoethoxyoctové (PNU-142300) se vyskytuje méně. Byly popsány i jiné, méně zastoupené inaktivní metabolity.

Eliminace

Za rovnovážného stavu se linezolid u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin vylučuje převážně močí jako PNU-142586 (40 %), původní látka (30 %) a PNU-142300 (10 %). Ve stolici prakticky nebyla zjištěna původní látka, zatímco přibližně 6 % a 3 % z každé dávky se objevuje jako metabolit PNU-142586 a PNU-142300. Poločas eliminace linezolidu je v průměru 5–7 hodin.

Na extrarenální clearance připadá přibližně 65 % z celkové clearance linezolidu. Se zvyšováním dávky linezolidu se clearance stává mírně nelineární. To je zřejmě způsobeno sníženou renální a extrarenální clearance při vyšších koncentracích linezolidu. Nicméně rozdíl v clearance je malý a nemá vliv na zdánlivý poločas eliminace.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin: Po podání jednotlivé dávky 600 mg byl pozorován 7-8násobný nárůst expozice dvěma primárními metabolity linezolidu v plazmě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. $CL_{cr} < 30$ ml/min). Nicméně, nárůst AUC původní látky nebyl pozorován. Ačkoliv jsou hlavní metabolity linezolidu do jisté míry odstranitelné hemodialýzou, plazmatické hladiny metabolitů po jednotlivé dávce 600 mg jsou po dialýze stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.

U 24 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, z nichž 21 bylo pravidelně hemodialyzováno, dosahovaly nejvyšší plazmatické koncentrace dvou hlavních metabolitů po několika dnech podávání zhruba desetinásobku hodnot pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin. Nejvyšší plazmatické hladiny linezolidu se nezměnily.

Klinický význam těchto pozorování nebyl stanoven, protože jsou k dispozici pouze omezené bezpečnostní údaje (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater: Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika linezolidu, PNU-142300 a PNU-142586 není ovlivněna u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída A nebo B). Farmakokinetika linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída C) nebyla hodnocena. Protože je ale linezolid metabolizován neenzymaticky, neočekává se, že by porucha funkce jater významně ovlivňovala jeho metabolismus (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti: Farmakokinetika linezolidu není významně ovlivněna u pacientů ve věku 65 let a starších.

Ženy: Ženy mají mírně nižší distribuční objem než muži a průměrná clearance je snížena přibližně o 20 % v přepočtu na tělesnou hmotnost. Plazmatické koncentrace jsou u žen vyšší, což může být částečně způsobeno rozdíly v tělesné hmotnosti. Protože se průměrný poločas linezolidu významně neliší u mužů a žen, neočekává se, že plazmatická koncentrace u žen podstatně převýší dobře snášenou hodnotu, a proto není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace (< 18 let): Nejsou dostupné dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u dětí a dospívajících (do 18 let věku), a proto není doporučeno použití linezolidu v této věkové skupině (viz bod 4.2). Je zapotřebí provést další klinické studie ke stanovení doporučení bezpečného a účinného dávkování. Farmakokinetické studie po jednotlivé a opakované dávce u dětí (1 týden až 12 let věku) svědčí o tom, že clearance linezolidu (podle tělesné hmotnosti) je větší u pediatrických pacientů než u dospělých, ale snižuje se se vzrůstajícím věkem.

U dětí od 1 týdne do 12 let věku podání dávky 10 mg/kg každých 8 hodin vede k expozici přibližující se hodnotě dosažené u dospělých při dávkování 600 mg dvakrát denně.

U novorozenců do 1 týdne věku během prvního týdne života rapidně narůstá systémová clearance linezolidu (podle tělesné hmotnosti). Z toho důvodu budou mít novorozenci, kterým je podávána denní dávka 10 mg/kg každých 8 hodin, největší systémovou expozici v prvním dnu po narození. Nicméně se s tímto dávkovacím režimem neočekává nadměrná akumulace během prvního týdne života, neboť clearance rapidně vzrůstá během tohoto období.

U dospívajících (12 až 17 let věku) je farmakokinetika linezolidu obdobná jako u dospělých po dávce 600 mg. Z toho důvodu bude expozice u dospívajících při dávkování 600 mg každých 12 hodin obdobná jako u dospělých užívajících stejnou dávku.

U pediatrických pacientů s ventrikuloperitoneálním spojením (shuntem), kteří dostávali linezolid 10 mg/kg každých 12 nebo každých 8 hodin, byly po jednorázovém nebo opakovaném podání linezolidu pozorovány variabilní koncentrace linezolidu v mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid, CSF). Terapeutické koncentrace nebyly rovnoměrně dosažené nebo nepřetrvávaly rovnoměrně v CSF. Proto se použití linezolidu k empirické léčbě pediatrických pacientů s infekcemi centrální nervové soustavy nedoporučuje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linezolid snižuje fertilitu a reprodukční schopnost potkaních samců při vystavení přibližně stejným hladinám, jako u člověka. U pohlavně zralých zvířat byly tyto účinky reverzibilní. Tyto účinky však nebyly reverzibilní u mladých zvířat léčených linezolidem téměř po celou dobu jejich pohlavního dospívání. Byla pozorována abnormální morfologie spermatu ve varlatech dospělých potkaních samců a hypertrofie buněk epitelu a hyperplazie v nadvarlatech. Linezolid pravděpodobně ovlivňuje zrání potkaních spermatozoí. Podávání testosteronu nemělo žádný vliv na linezolidem způsobené účinky na fertilitu. Hypertrofie nadvarlat nebyla pozorována u psů léčených 1 měsíc, ačkoliv změny v hmotnosti prostaty, varlat a nadvarlat byly zjevné.

Studie reprodukční toxicity u myší a potkanů neprokázaly žádný teratogenní účinek při vystavení hladině 4 × vyšší nebo ekvivalentní hladině jako u člověka. Stejně koncentrace linezolidu působily toxicky na březí samice myší a souvisela s nimi zvýšená úmrtnost embryí včetně úplné ztráty vrhu, snížení tělesné hmotnosti plodu a exacerbace normální genetické predispozice na změny hrudní kosti u myší. U potkanů byla pozorována mírná maternální toxicita při expozicích nižších, než jsou klinické expozice. Byla pozorována mírná fetální toxicita, která se projevovala snížením hmotnosti plodu, sníženou osifikací hrudních obratlů, sníženým přežíváním mláďat a mírným zpomalením vývoje. Při páření vykazovala stejná zvířata reverzibilní, na dávce závislé zvýšení preimplantačních ztrát s odpovídajícím poklesem fertility. U králíků se objevily případy snížení tělesné hmotnosti plodu pouze v přítomnosti maternální toxicity (klinické příznaky, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeby potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06násobku v porovnání s expozicí hladině očekávané u lidí odvozené od AUC. Je známo, že tento druh je citlivý na účinky antibiotik.

Linezolid a jeho metabolity se vylučují do mléka kojících potkanů a koncentrace zjištěné v mléce byly vyšší než hladiny v plazmě matky.

U potkanů i psů způsoboval linezolid reverzibilní myelosupresi.

U potkanů, kterým byl podáván linezolid perorálně po dobu 6 měsíců v dávce 80 mg/kg/den, byla pozorována ireverzibilní minimální až mírná axonální degenerace sedacího nervu. Minimální degenerace sedacího nervu při této dávce byla rovněž pozorována u 1 samce při nekropsii provedené ve 3. měsíci. Bylo prováděno senzitivní morfologické hodnocení tkání fixovaných perfuzí, aby byly prokázány degenerativní změny zrakového nervu. Minimální až středně závažná degenerace zrakového nervu byla patrná u 2 ze 3 samců potkanů po 6měsíčním podávání, ale přímý vztah k léku byl nejednoznačný z důvodu akutní povahy nálezu a jeho asymetrického rozložení. Pozorovaná degenerace zrakového nervu byla mikroskopicky srovnatelná se spontánní unilaterální degenerací zrakového nervu u starších potkanů a může se jednat o zhoršení změn bazálního stavu.

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě rizik zmiňovaných v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku. Studie kancerogenity a onkogenity nebyly prováděny vzhledem ke krátké době podávání a nezjištěné genotoxicitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát glukosy
Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina citronová
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Do roztoku se nesmějí přidávat žádné přísady. Jestliže má být linezolid podán spolu s jinými léčivými přípravky, každý z nich musí být podán odděleně v souladu s pokyny pro jejich použití. Obdobně, je-li použita stejná intravenózní souprava pro následnou infuzi několika léků, musí se souprava propláchnout před podáním a po podání linezolidu kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6).

Je známo, že infuzní roztok linezolidu je fyzikálně neslučitelný s následujícími látkami: amfotericin B, chlorpromazin-hydrochlorid, diazepam, pentamidin-diisetionát, erythromycin-laktobionát, sodná sůl fenytoinu a sulfamethoxazol/trimethoprim. Navíc je chemicky neslučitelný se sodnou solí ceftriaxonu.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě v primárním vaku po odstranění sekundárního obalu (přebalu). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Linezolid infuzní roztok:

Primární balení:

vícevrstvý polyolefinový plastový vak (300 ml) s vícevrstvým polyolefinovým plastovým portem a polyolefinovým šroubovacím konektorem.

Sekundární obal:

Přebalový sáček vyrobený z vícevrstvé fólie. Jednotlivé vrstvy sáčku z vnějšku dovnitř: polyester, hliník, polyester, propylen, 1 a 10 v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Odstraňte vnější přebal jen tehdy, jste-li připraveni k použití přípravku, pevným stlačením vaku zkontrolujte, zda roztok nevytéká. Vytéká-li roztok, nepoužívejte jej, protože jeho sterilita může být narušena. Před použitím vizuálně zkontrolujte roztok, smí být použit pouze čirý roztok bez částic.

Přípravek Linezolid Krka infuzní roztok je kompatibilní s následujícími roztoky: 5% roztok glukosy pro intravenózní infuzi, 0,9% roztok chloridu sodného pro intravenózní infuzi, Ringer-laktátový injekční roztok (Hartmannův injekční roztok).

Nepoužívejte tyto vaky v sériovém propojení. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Částečně použitý vak znovu nepřipojujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/708/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 2. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).