

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Accord 2 mg/ml infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje linezolidum 2 mg.

Jeden 300ml infuzní vak obsahuje linezolidum 600 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 300 ml roztoku obsahuje také 13,7 g glukózy a 114 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Izotonický, čirý, bezbarvý až žlutý roztok, prakticky prostý částic, s rozsahem pH 4,0-5,0 a s rozsahem osmolarity 270-330 mosmol/l.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Nozokomiální pneumonie*

*Komunitní pneumonie*

Přípravek Linezolid Accord je určen k léčbě dospělých pacientů s diagnózou komunitní a nozokomiální pneumonie, které jsou vyvolané grampozitivními bakteriemi se známou nebo předpokládanou citlivostí na léčivou látku. Při určování vhodnosti léčby přípravkem Linezolid Accord 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 předpokládány, musí být současně zahájena specifická léčba proti gramnegativním organismům.

*Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (viz bod 4.4).*

Přípravek Linezolid Accord je indikován k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání u dospělých pacientů **pouze** v případě, že bylo 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 současnou infekcí gramnegativními organismy pouze tehdy, pokud není dostupná alternativní volba léčby (viz bod 4.4). Za těchto okolností musí být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

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

**Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.**

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

## **Dávkování**

Přípravek Linezolid Accord infuzní roztok může být použit jako iniciální terapie. Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou, mohou být převedeni na perorální formu, jakmile je to klinicky indikováno. V takových případech není nutná úprava dávky, protože perorálně podaný linezolid má téměř 100% biologickou dostupnost.

*Doporučené dávkování a délka trvání léčby u dospělých:*

Délka 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 současnou bakteriemií není nutné zvýšení doporučené dávky nebo prodloužení délky léčby.

Doporučené dávkování pro infuzní roztok a tablety je shodné a je:

<i>Infekce</i>	<i>Dávkování</i>	<i>Trvání léčby</i>
Nozokomiální pneumonie	600 mg dvakrát denně	10-14 po sobě jdoucích dní
Komunitní pneumonie		
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	600 mg dvakrát denně	

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost linezolidu u dětí (< 18 let věku) 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 týkající se dávkování.

*Starší pacienti:* Není nutná úprava dávkování.

*Porucha funkce ledvin:* Není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

*Těžká porucha funkce ledvin (tzn.  $CL_{CR} < 30$  ml/min):* není nutná úprava dávkování. Vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozic (až desetinásobek) dvěma primárním metabolitům 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 přibližně 30 % dávky linezolidu odstraní během 3 hodin hemodialýzy, má být linezolid podáván dialyzovaným pacientům až po dialýze. Primární metabolity linezolidu jsou do jisté míry dialýzou 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 (CAPD) nebo alternativní léčbě renálního selhání (jiné než hemodialýza).

*Porucha funkce jater:* Není nutná 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 podávána intravenózně dvakrát denně.

Cesta podání: Intravenózní podání.

Infuzní roztok má být aplikován v průběhu 30-120 minut.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Linezolid nemá být podáván pacientům, kteří užívají přípravky inhibující monoaminoxidázu A nebo B (např. fenelzin, isokarboxazid, selegilin, moklobemid) nebo dva týdny po užití takových přípravků.

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

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, feochromocytomem, karcinoidem, tyreotoxikózou, bipolární afektivní poruchou, schizoafektivní poruchou, akutními stavy zmatenosti.
- Pacienti užívající některý z následujících léků: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.4), tricyklická antidepresiva, agonisté serotoninových receptorů 5-HT<sub>1</sub> (triptany), přímo a nepřímo působící sympatomimetika (včetně adrenergických bronchodilatací, pseudoefedrinu a fenylpropanolaminu), vazopresory (např. epinefrin, norepinefrin), dopaminergní látky (např. dopamin, dobutamin), pethidin nebo buspiron.

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### **Myelosuprese**

U pacientů, kteří dostávali linezolid, byla pozorována myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). U případů, kde je výsledek znám, hematologické parametry vzrostly po vysazení linezolidu k hodnotám před léčbou. Riziko výskytu těchto účinků souvisí s délkou léčby. Rizika krevní dyskrázie mohou být větší u starších pacientů než u mladších. Trombocytopenie se může vyskytnout mnohem častěji u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, ať na dialýze nebo bez ní, a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu u pacientů, kteří: již mají anemii, granulocytopenii nebo trombocytopenii, užívají současně 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 léčeni déle než 10-14 dní. Těmto pacientům má být linezolid podáván 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 nepřetržitě kontrolovat krevní obraz a použít vhodná léčebná opatření.

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 krevním obraze při zahájení léčby.

V klinických studiích zvláštní povahy (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 léčivé látky na trh. Více případů se objevilo u pacientů léčených linezolidem déle než 28 dnů.

Po uvedení linezolidu na trh byly popsány případy sideroblastické anémie. U případů, kde byl znám okamžik nástupu onemocnění, byla většina pacientů léčených déle než 28 dní. U většiny pacientů se po vysazení léčby anémie plně či částečně znormalizovala ať již s léčbou anémie nebo bez léčby anémie.

**Rozdíly v mortalitě v klinické studii, které se účastnili pacienti s grampozitivními infekcemi v krevním řečišti související se zavedením katetru**

V otevřené studii u pacientů se závažnými infekcemi spojenými s intravaskulárním katetrem byla patrná zvýšená mortalita ve srovnání s vankomycinem / dikloxacinem / oxacillinem [78/363 (21,5%) vs 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 byl významně vyšší ( $p=0,0162$ ) ve skupině léčené 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 pozorován v průběhu léčby a během 7 dnů následujících po ukončení podávání hodnoceného léčiva. Během studie byla ve skupině s linezolidem prokázána infekce vyvolaná gramnegativním patogenem u více pacientů 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 se známou nebo možnou současnou infekcí gramnegativními organismy pouze, pokud nejsou dostupné alternativní možnosti léčby (viz bod 4.1). V těchto případech musí být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

### **Průjem a kolitida související s antibiotiky**

Průjem a kolitida související s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu vyvolávaných bakterií *Clostridium difficile*, byly zaznamenány při podávání téměř všech antibiotik včetně linezolidu. Jejich závažnost se může různit od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Tuto diagnózu je proto důležité zvážit u pacientů, kteří trpí těžkým průjmem 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. V tomto případě jsou kontraindikována antiperistaltika.

### **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 toho může docházet k nežádoucím účinkům jako laktátové acidóze, anemii nebo neuropatii (optického nervu a periferní). Tyto příhody jsou častější, je-li léčivý přípravek používán déle než 28 dní.

### **Serotoninový syndrom**

Zaznamenán byl také spontánní výskyt případů serotoninového syndromu při souběžném používání linezolidu a serotonergních látek, např. antidepressiv 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 linezolidu souběžně s serotonergními látkami naprosto nezbytné. V takových případech musejí být pacienti bedlivě 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 projevit příznaky z vysazení.

### **Rabdomyolýza**

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.

### **Hyponatrémie a SIADH**

U některých pacientů léčených linezolidem byla pozorována hyponatrémie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). U pacientů s rizikem hyponatrémie, 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 hladiny sodíku v krvi.

### **Periferní neuropatie a optická neuropatie**

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

Všem pacientům musí být doporučeno, aby oznámili takové příznaky poruchy zraku, jako jsou změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo defekty zorného pole. V těchto případech se doporučuje okamžité zhodnocení stavu a je nezbytné vyšetření u očního specialisty. Pokud jakýkoliv pacient používá přípravek Linezolid Accord déle než doporučených 28 dní, musí být pravidelně kontrolovány jeho zrakové funkce.

Pokud se objeví periferní neuropatie nebo optická neuropatie, další podávání přípravku Linezolid Accord má být posouzeno s ohledem na potenciální riziko.

Zvýšené riziko neuropatie při používání linezolidu může nastat i u pacientů léčených současně nebo v nedávné době antimykobakteriálními přípravky k léčbě tuberkulózy.

### **Křeče**

Byly hlášeny případy výskytu křečí u pacientů léčených linezolidem. Většina těchto pacientů měla záchvaty v anamnéze nebo u nich bylo hlášeno riziko záchvatu. Pacienti mají být poučeni o nutnosti informovat svého lékaře o předchozích záchvatech křečí prodělaných v minulosti.

### **Inhibitory monoaminoxidázy**

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO); nicméně v dávkách použitých k antibakteriální terapii nevykazuje antidepresivní účinek. K dispozici je jen velmi málo údajů 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 a/nebo se současnou medikací, která by je mohla vystavit témuž riziku. Proto se použití linezolidu za těchto okolností nedoporučuje, pokud není možné bedlivé sledování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.5).

### **Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin**

Pacienti mají být upozorněni, že nemají konzumovat velká množství potravy bohaté na tyramin (viz bod 4.5).

### **Superinfekce**

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

Použití antibiotik může příležitostně vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Například během klinických studií byla přibližně u 3% pacientů léčených doporučenými dávkami linezolidu zaznamenána lékem způsobená kandidóza. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je nutné zavést odpovídající opatření.

### **Zvláštní populace**

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být linezolid použit s velkou opatrností a pouze tehdy, když předpokládaný přínos převyší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se linezolid doporučuje 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 hladinách přibližně stejných, jaké jsou očekávány u lidí. Možné účinky linezolidu na mužský reprodukční systém nejsou známy (viz bod 5.3).

### **Klinické studie**

Bezpečnost a účinnost linezolidu podávaného déle 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**

Jeden ml roztoku obsahuje 45,7 mg glukózy (tj. 13,7 g / 300 ml). Je nutno vzít v úvahu u pacientů s diabetem mellitem nebo jinými stavy spojenými s intolerancí glukózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje 114 mg sodíku v 300 ml, 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 je jen velmi málo údajů z interakčních studií a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům se současnou 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).

### *Potenciální interakce vedoucí ke zvýšení krevního tlaku*

U zdravých dobrovolníků s normálním krevním tlakem vyvolával linezolid další zvýšení krevního tlaku způsobené pseudoefedrinem nebo fenylpropanolamin-hydrochloridem. Současné podání linezolidu s pseudoefedrinem nebo fenylpropanolaminem vyvolalo 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 léčivých přípravků s vazopresivním účinkem (včetně dopaminergních látek) se doporučuje pečlivá titrace dávek, pokud jsou podávány současně s linezolidem.

### *Potenciální interakce se serotonergními látkami*

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

Zkušenosti po uvedení na trh: Byl zaznamenán jeden případ, kdy se při současném užívání linezolidu a dextromethorfanu projeví u pacienta účinky podobné serotoninovému syndromu. Tyto účinky odezněly při přerušení podávání obou přípravků.

Během klinického použití linezolidu se serotonergními látkami, včetně antidepresiv jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a opioidy, byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Přestože je jejich souběžné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3), je v bodě 4.4 popsáno, jak postupovat u pacientů, u nichž je souběžná léčba linezolidem a serotonergními látkami nezbytná.

### *Souběžné podávání s potravinami bohatými na tyramin*

U subjektů, které dostávaly současně linezolid a méně než 100 mg tyraminu, nebyla pozorována signifikantní presorická odpověď. To naznačuje, že je nutné se vyhnout současné konzumaci nadměrného množství potravin a nápojů s vysokým obsahem tyraminu (jako zralé sýry, kvasnicové extrakty, nedestilované alkoholické nápoje a fermentované produkty ze sójových bobů, jako je sójová omáčka).

### *Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450*

Linezolid není detekovatelně metabolizován prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450 (CYP) a neinhibuje aktivity klinicky významných lidských izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Obdobně, linezolid neindukuje izoenzymy P450u potkanů. Proto se neočekává interakce s léky indukovanými CYP 450 a linezolidem.

### Rifampicin

Účinek rifampicinu na farmakokinetické parametry linezolidu byl zkoumán u šestnácti zdravých dospělých dobrovolníků mužského pohlaví, 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% [interval spolehlivosti 90%: 15, 27], resp. v průměru o 32% [interval spolehlivosti 90% 27, 37]. Mechanismus této interakce ani její klinický význam není znám.

### Warfarin

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

Linezolid se nemá používat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, tzn. pouze pokud předpokládaný přínos převyšuje možné riziko.

### Kojení

Údaje z pokusů na zvířatech naznačují, že linezolid může přecházet do mateřského mléka. V souladu s tímto zjištěním musí být kojení přerušeno před podáním přípravku a během jeho podávání.

### 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 zhoršení zraku (viz body 4.4 a 4.8) během používání linezolidu a má jim být doporučeno neřídit motorová vozidla nebo neobsluhovat stroje, pokud se některý z těchto příznaků vyskytne.

## 4.8. Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka poskytuje přehled nežádoucích účinků, které se objevily s frekvencí založenou na údajích z klinických studií, během nichž více než 2000 dospělých pacientů dostávalo doporučené dávky linezolidu až po dobu 28 dnů.

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

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

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou zahrnuty v tabulce.

Během léčby linezolidem byly s níže uvedenou frekvencí pozorovány a zaznamenány tyto nežádoucí účinky: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10000$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
--------------------------	------------------------------------	---	---	------------------------------	---

<b>Infekce a infestace</b>	kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, mykotické infekce	kolitida související s antibiotiky včetně pseudo-membranózní kolitidy *, vaginitida			
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	trombocytopenie *, anémie*.***.	pancytopenie *, leukopenie *, neutropenie, eozinofilie	sideroblastická anémie*		myelosuprese *
<b>Poruchy imunitního systému</b>			anafylaxe		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		hyponatremie	laktátová acidóza *		
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie				
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy, změny chuti (kovová pachuť), závrať	křeče *, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie			serotoninový syndrom **
<b>Poruchy oka</b>		optická neuropatie *, rozmazané vidění *.	defekty zorného pole*		optická neuritida *, ztráta zraku *, změny zrakové ostrosti *, změny barevného vidění*
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		tinnitus			
<b>Srdeční poruchy</b>		arytmie (tachykardie)			
<b>Cévní poruchy</b>	hypertenze	tranzitorní ischemické ataky, flebitida / tromboflebitida			

<b>Gastrointestinální poruchy</b>	průjem, nauzea, zvracení, lokalizovaná nebo celková bolest břicha, zácpa, dyspepsie	pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, změny zbarvení jazyka nebo onemocnění jazyka	povrchové zbarvení zubů		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	abnormální hodnoty jaterních testů, zvýšené hodnoty AST, ALT nebo alkalické fosfatázy	zvýšená hodnota celkového bilirubinu			
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	svědění, vyrážka	angioedém, kopřivka, bulózní dermatitida, dermatitida, diaforéza	toxická epidermální nekrolýza <sup>#</sup> , Stevens-Johnsonův syndrom, přecitlivělost, vaskulitida		alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Rhabdomyolýza <sup>a*</sup>		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	zvýšená koncentrace močoviny (BUN)	renální selhání, zvýšená hladina kreatininu, polyurie			
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		vulvovaginální onemocnění			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	horečka, lokalizovaná bolest	zimnice, únava, bolest v místě vpichu, zvýšená žízeň			
<b>Vyšetření</b>	<u>Biochemie:</u> Zvýšení hladiny LDH, kreatinin-	<u>Biochemie:</u> Zvýšení hladiny			

	kinázy, lipázy, amylázy nebo postprandiální glukózy. Snížení celkové hladiny bílkoviny, albuminu, sodíku nebo vápníku, Zvýšení nebo snížení hladiny draslíku nebo hydrogen-uhličitanu.  <u>Hematologie:</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eosinofilů. Pokles hemoglobinu, hematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.	sodíku nebo vápníku. Snížení postprandiální hladiny glukózy. Zvýšení nebo snížení hladiny chloridů.  <u>Hematologie:</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Pokles počtu neutrofilů.			
--	---	--	--	--	--

\* Viz bod 4.4

\*\* viz body 4.3 a 4.5

\*\*\* viz níže

# Frekvence ADR odhadnutá pomocí „Pravidla 3“

Následující nežádoucí účinky související s používáním linezolidu byly v izolovaných případech hodnoceny jako závažné: lokalizovaná bolest břicha, přechodná ischemická ataka a hypertenze.

\*\*\* V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván nejvýše 28 dnů, byla anémie hlášena u méně než 2,0 % pacientů. V klinickém programu "použití ze soucitu" (compassionate use) u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a současnými komorbiditami se anémie rozvinula u 2,5% pacientů (33/1326) při používání linezolidu po dobu méně než 28 dnů, oproti 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 > 28 dnů.

#### Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti z klinických studií založených na více než 500 pediatrických pacientech (od narození do 17 let) nenaznačují, že by se profily bezpečnosti u linezolidu pro pediatrické pacienty a pro dospělé pacienty lišily.

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 4.9 Předávkování

Není známo specifické antidotum.

Předávkování nebylo hlášeno. Přesto může být užitečná následující informace:

Doporučena je podpůrná léčba spolu s udržováním glomerulární filtrace. Přibližně 30 % z dávky linezolidu se odstraní po tříhodinové hemodialýze, ale nejsou dostupné údaje o odstraňování linezolidu peritoneální dialýzou nebo hemoperfuzí. Dva primární metabolity linezolidu jsou též do jisté míry odstranitelné hemodialýzou.

Příznaky toxicity u potkanů po dávce linezolidu 3000 mg/kg/den byly snížená aktivita a ataxie, zatímco u psů dávka 2000 mg/kg/den vyvolala zvracení a třes.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antibakteriální léčiva. ATC kód: J01XX08

##### Všeobecné vlastnosti

Linezolid je syntetická antibakteriální látka, která patří do nové třídy antibiotik, oxazolidinonů. In vitro působí proti aerobním grampozitivním bakteriím a anaerobním mikroorganismům. Selektivně potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku.

Linezolid se specificky váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabraňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nepostradatelnou součástí translačního procesu.

Postantibiotický efekt (PAE) linezolidu in vitro pro *Staphylococcus aureus* byl přibližně 2 hodiny. Pokud se měřil na zvířecích modelech, byl PAE in vivo 3,6 až 3,9 hodin pro *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pneumoniae*. V pokusech na zvířatech byla klíčovým farmakodynamickým ukazatelem účinnosti doba, kdy plazmatická hladina linezolidu převýšila minimální inhibiční koncentrace (MIC) infikujícího mikroorganismu.

##### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) linezolidu:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

##### 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. Nezbytný je požadavek odborného doporučení v případech, kdy účinnost léčby je, vzhledem k místní prevalenci rezistence, nejistá.

Kategorie
<u>Citlivé organismy</u>
<b>Grampozitivní aeroby:</b>

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*\*  
*Staphylococcus aureus* \*

Koaguláza-negativní stafylokoky  
*Streptococcus agalactiae*\*  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus pyogenes*\*

Streptokoky skupiny C  
Streptokoky skupiny G

**Grampozitivní anaeroby:**

*Clostridium perfringens*  
*Peptostreptococcus anaerobius*  
*Peptostreptococcus species*

Rezistentní organismy:

*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria spp.*  
*Enterobacteriaceae*  
  
*Pseudomonas spp.*

\* Klinická účinnost byla prokázána u citlivých izolátů ve schválených 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 k linezolidu je spojena s bodovými mutacemi na 23S rRNA.

Podobně jako u jiných antibiotik byl u linezolidu dokumentován postupný pokles citlivosti u pacientů s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo při prodloužení léčby. Rezistence k linezolidu byla hlášena u enterokoků, bakterie *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.

**Údaje z klinických studií**

*Studie u pediatrické populace:*

V otevřené studii byla účinnost linezolidu (10 mg/kg, každých 8 hodin) porovnávána s vankomycinem (10-15 mg/kg, každých 6-24 hodin) při léčbě infekcí vyvolaných suspektními nebo prokázanými

grampozitivními rezistentními patogeny (zahrnující nozokomiální pneumonii, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, katetrovou bakteriemií, bakteriemií neznámého původu a jiné infekce), u dětí od narození do 11 let. Klinická úspěšnost léčby v klinicky hodnotitelné populaci byla 89,3% (134/150) a 84,5% (60/71) pro linezolid a vankomycin, v daném pořadí (95% IS: -4,9;14,6) .

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Linezolid Accord 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 2 hodin po podání.

Absolutní biologická dostupnost linezolidu (perorální a intravenózní podání ve zkřížené studii) je úplná (přibližně 100%). Absorpce není významně ovlivněna příjmem potravy.

Plazmatické hodnoty  $C_{max}$  a  $C_{min}$  linezolidu (průměr a směrodatná odchylka) v ustáleném stavu po intravenózní dávce 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 zjištěny hodnoty  $C_{max}$  a  $C_{min}$  21,2 [5,8] mg/l a 6,15 [2,94] mg/l. Ustáleného stavu je dosaženo 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, případně 0,15:1,0, kdy se měření  $C_{max}$  uskutečnilo v ustáleném stavu. V malé studii u pacientů s ventrikulo-peritoneálním spojením (shuntem), zejména bez zánětu mozkových blan, byl po opakovaném podání při  $C_{max}$  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 aminoetoxyoctové (PNU-142300) a hydroxyethyl glycinu (PNU-142586). Metabolit hydroxyethyl glycin (PNU-142586) je hlavním lidským metabolitem a předpokládá se, že je vytvářen neenzymatickým procesem. Metabolit kyseliny aminoetoxyoctové (PNU-142300) se vyskytuje méně. Byly popsány i jiné, méně zastoupené inaktivní metabolity.

### Eliminace

V ustáleném 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. Eliminační poločas 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 eliminační poločas.

### 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 ( $CL < 30$  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, nejvyšší plazmatické koncentrace dvou hlavních metabolitů po několika dnech podávání byly zhruba desetinásobkem hodnot 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: Dílčí 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. Nicméně poněvadž linezolid je metabolizován neenzymaticky, neočekává se, že by porucha jaterních funkcí významně ovlivňovala metabolismus linezolidu (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatriká populace (< 18 let): Dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u dětí a dospívajících do 18 let nejsou k dispozici, a proto není doporučeno použití linezolidu v této věkové skupině (viz bod 4.2). Je zapotřebí provést další klinická hodnocení 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 dětských pacientů než u dospělých, ale snižuje se se vzrůstajícím věkem.

U dětí od 1 týdne do 12 let 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 kg tělesné hmotnosti). Z toho důvodu budou mít novorozenci, používající denní dávku 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 dospívajících při dávkování 600 mg každých 12 hodin obdobná jako u dospělých užívajících stejnou dávku.

U pediatrických pacientů s ventrikulo-peritoneálním spojením (shuntem), kterým byl podáván linezolid v dávce 10 mg/kg po 12 hodinách nebo 8 hodinách, byly pozorovány různé koncentrace linezolidu v mozkomíšním moku (CSF) po jednorázovém nebo opakovaném podávání linezolidu. Terapeutické koncentrace nebyly rovnoměrně dosažené nebo nepřetrvávaly rovnoměrně v CSF. Proto použití linezolidu v empirické léčbě pediatrických pacientů s infekcemi centrálního nervového systému se nedoporučuje.

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 převyší tu, která je dobře tolerována, a proto není nutná úprava dávkování.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linezolid snižuje fertilitu a reprodukční schopnost samců potkanů při vystavení přibližně stejným hladinám, jaké jsou u lidí. U pohlavně zralých zvířat jsou tyto účinky reverzibilní. Tyto účinky však nejsou 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 zrán

potkaních spermatozoí. Podávání testosteronu nemělo vliv na linezolidem působené účinky na fertilitu. Hypertrofie nadvarlat nebyla pozorována u psů léčených 1 měsíc, ačkoliv změny v hmotnosti prostaty, varlat a nadvarlat byly zřejmé.

Studie reprodukční toxicity u myši a potkanů neprokázaly žádný teratogenní vliv při vystavení hladině 4x vyšší nebo ekvivalentní hladině očekávané u lidí. Stejně koncentrace linezolidu působily toxicky na březí samice myši 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 myši. U potkanů byla pozorována mírná toxicita pro samici při expozicích nižších, než jsou předpokládané 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 předimplantačních ztrát s odpovídajícím poklesem fertility. U králíků se objevily případy snížení tělesné hmotnosti plodu při toxicitě u matky (klinické příznaky, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeby potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06 násobku v porovnání s expozicí hladině očekávané u lidí odvozené od AUC. Jednalo se o kmeny se známou citlivostí k působení antibiotik.

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

Linezolid působil reverzibilní myelosupresi u potkanů a psů.

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 hodnocení morfologických degenerativních změn optického nervu. Minimální až středně závažná degenerace očního 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 očního nervu byla mikroskopicky srovnatelná se spontánní unilaterální degenerací očního nervu u starších potkanů a může se jednat o zhoršení změn bazálního stavu.

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě rizik zmiňovaných v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku. Studie karcinogenity a onkogenity nebyly prováděny vzhledem ke krátké době podávání a nezjištěné genotoxicitě.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát glukózy

Dihydrát natrium-citrátu (E331)

Monohydrát kyseliny citronové (E330)

Kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, protože nejsou k dispozici studie kompatibility,

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 a po podání linezolidu kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6).

Je známo, že linezolid ve formě infuzního roztoku je fyzikálně inkompatibilní s následujícími látkami: amfotericin B, chlorpromazin-hydrochlorid, diazepam, pentamidin-diisotionát, erythromycin-laktobionát, sodná sůl fenytoinu a sulfamethoxazol / trimethoprim. Navíc je chemicky inkompatibilní s disodnou solí ceftriaxonu.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

Po otevření: Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevírání nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, je nutné přípravek použít okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím na odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu až do doby těsně před použitím, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání léčivého přípravku po prvním otevření viz bod. 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jednorázový infuzní vak k přímému použití, bez latexu, z vícevrstevného polyolefinového filmu, překrytý přebalem. Vak obsahuje 300 ml roztoku a je zabalený v krabici. Jedna krabice obsahuje 10 infuzních vaků.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pouze k jednorázovému podání. Odstraňte přebal jen tehdy, jste-li připraveni k použití přípravku, pevným stlačením vaku zkontrolujte, zda roztok nevytéká. Vytéká-li roztok, nepoužívejte jej, jeho sterilita může být narušena. Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte, smí být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic. Nepoužívejte vaky v sériovém propojení. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Nepřipojujte částečně použitý vak.

Přípravek Linezolid Accord infuzní roztok je kompatibilní s následujícími roztoky: 5% roztok glukózy, 0,9% roztok chloridu sodného, Ringer-laktátový (Hartmannův) roztok.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Varšava,  
Polsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

15/126/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 01. 11. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 12. 2025