

SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Demo 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg linezolidu. Jedna 300ml láhev obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 45,7 mg glukózy (13,7 g glukózy v 300ml láhvi).

Jeden ml roztoku obsahuje 0,38 mg sodíku (114 mg sodíku v 300ml láhvi).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Izotonický, čirý, bezbarvý až žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Nozokomiální pneumonie.
- Komunitní pneumonie.

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

Linezolid není účinný proti infekcím vyvolaným gramnegativními patogeny.

Je-li prokázán gramnegativní patogen nebo existuje podezření na něj, má být současně zahájena specifická léčba proti gramnegativním organismům.

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

Přípravek Linezolid Demo je indikován u dospělých k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání **pouze v případě**, že mikrobiologickými testy bylo prokázáno, že infekce je způsobena citlivými grampozitivními bakteriemi.

Linezolid není účinný proti infekcím vyvolaným gramnegativními patogeny. Linezolid má být podáván pouze pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání se známou nebo možnou současnou infekcí gramnegativními organismy, pokud nejsou k dispozici žádné alternativní možnosti léčby (viz bod 4.4). Za těchto okolností musí být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Podávání linezolidu má být zahájeno pouze v nemocnici a po konzultaci s příslušným odborníkem jako je mikrobiolog nebo specialista v oboru infektologie.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Infuzní roztok Linezolid Demo lze použít jako počáteční léčbu. Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou, mohou být převedeni na některou z perorálních forem, jakmile je to klinicky indikováno. V takových případech není nutné měnit dávkování, protože perorálně podaný linezolid má téměř 100% biologickou dostupnost.

Doporučené dávkování a trvání léčby u dospělých: Trvání léčby závisí na patogenu, místě infekce a její závažnosti a na klinické 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 délka léčby je 28 dní. Bezpečnost a účinnost linezolidu po dobu podávání delším než 28 dní nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

U infekcí spojených se současnou bakteriemií není nutné zvyšovat doporučené dávky nebo prodlužovat dobu trvání léčby.

Doporučené dávky infuzního roztoku a tablet/granulí pro perorální suspenzi jsou následující:

Infekce	Dávkování	Trvání léčby
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 pediatrické populace mladší 18 let nebyly stanoveny. Současná dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nicméně žádné doporučení týkající se dávkování nelze stanovit.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná (viz body 4.4 a 5.2).

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

Úprava dávky není nutná. Vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozičních (až desetinásobně) dvěma primárními metabolity linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být linezolid u těchto pacientů používán se zvláštní opatrností a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší možné riziko.

Vzhledem k tomu, že přibližně 30 % dávky linezolidu se odstraní během 3 hodin hemodialýzy, má být linezolid u pacientů, kteří jsou takto léčeni, podáván až po dialýze. Primární metabolity linezolidu jsou hemodialýzou do určité míry odstraněny, ale jejich koncentrace jsou po dialýze ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace pozorované u pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Proto má být linezolid používán se zvláštní opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří jsou dialyzováni, a pouze tehdy, když předpokládaný přínos převyší možné riziko.

V současnosti nejsou zkušenosti s podáváním linezolidu pacientům, kteří podstupují kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) nebo alternativní léčbu renálního selhání (jiné než hemodialýza).

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná. Klinické údaje jsou však omezené a proto se použití u těchto pacientů doporučuje pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší možné riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Doporučená dávka linezolidu se podává intravenózně dvakrát denně.

Způsob podání: Intravenózní podání.

Infuzní roztok se má podat v průběhu 30 až 120 minut.

4.3 Kontraindikace

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

Linezolid se nesmí podávat pacientům, kteří užívají jakýkoli léčivý přípravek, který inhibuje monoaminoxidázu A nebo B (např. fenelzin, isokarboxazid, selegilin, moklobemid) nebo dva týdny po užití takového léčivého přípravku.

Pokud není k dispozici zařízení pro pečlivé sledování pacienta a monitorování krevního tlaku, nesmí být linezolid 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, akutní stavy zmatenosti.
- Pacienti užívající některý 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 adrenergních bronchodilatancií, pseudoefedrinu a fenypropolanaminu), vazopresiva (např. epinefrin, norepinefrin), dopaminergní látky (např. dopamin, dobutamin), pethidin nebo buspiron.

Data z pokusů na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka, a proto má být kojení před podáním a po celou dobu podávání přerušeno (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

U pacientů, kterým byl podán linezolid, byla hlášena myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). U případů, kdy je znám výsledek, hematologické parametry vzrostly po vysazení linezolidu k hodnotám před léčbou. Zdá se, že riziko výskytu těchto účinků souvisí s délkou léčby. Starší pacienti léčení linezolidem mohou být vystaveni většímu riziku rozvoje krevních dyskrasií než mladší pacienti. Trombocytopenie se může častěji vyskytnout u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, ať už jsou či nejsou na dialýze a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu u pacientů, kteří mají již existující anémii, granulocytopenii nebo trombocytopenii; užívají současně léky, které mohou snižovat hladinu hemoglobinu, zhoršovat krevní obraz nebo nepříznivě ovlivňovat počet nebo funkci trombocytů; mají těžkou poruchu funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater; jsou léčeni déle než 10–14 dní. Linezolid má být těmto pacientům podáván pouze v případě, že je možné pečlivé monitorování hladin hemoglobinu, krevního obrazu a počtu trombocytů.

Jestliže se v průběhu léčby linezolidem vyskytne významná myelosuprese, má být léčba přerušena, pokud není její pokračování považováno za absolutně nezbytné a v takovém případě má být zavedeno intenzivní monitorování krevního obrazu a adekvátní léčebné postupy.

Kromě toho se doporučuje, aby u pacientů, kterým je podáván linezolid, byl každý týden sledován kompletní krevní obraz (včetně hladiny hemoglobinu, počtu trombocytů a celkového a diferenciálního počtu leukocytů) bez ohledu na výchozí krevní obraz.

Ve studiích podávání léčiva z humanitních důvodů ("compassionate use") byl hlášen vyšší výskyt závažné anémie u pacientů, kteří dostávali linezolid déle než maximální doporučenou dobu 28 dní. Těmto pacientům bylo častěji zapotřebí podat krevní transfuzi. Případy anémie vyžadující krevní transfuzi byly hlášeny po uvedení léčivého přípravku na trh, přičemž více případů se vyskytlo u pacientů, kterým byl podáván linezolid déle než 28 dní.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy sideroblastické anémie. Většina pacientů, u nichž byl znám čas jejího nástupu, byla linezolidem léčena déle než 28 dní. Většina pacientů se po vysazení linezolidu plně či částečně zotavila a to bez ohledu na to, jestli byla anémie léčena či nikoli.

Rozdíly v mortalitě v klinickém hodnocení u pacientů s infekcemi krevního řečiště souvisejícími se zavedením katetru vyvolanými grampozitivními mikroorganismy

V otevřené studii u pacientů se závažnými infekcemi spojenými s intravaskulárním katetrem léčenými linezolidem byla pozorována vyšší mortalita ve srovnání s vankomycinem/dikloxacilinem/oxacilinem [78/363 (21,5 %) vs 58/363 (16,0 %)]. Hlavním faktorem ovlivňujícím míru mortality byl výchozí stav grampozitivní infekce. Míra mortality byla podobná u pacientů s infekcemi způsobenými čistě grampozitivními organismy (poměr šancí 0,96; 95% interval spolehlivosti: 0,58–1,59), ale byla významně vyšší ($p=0,0162$) v rameni s linezolidem u pacientů s jakýmkoli jiným patogenem nebo bez prokázaného patogenu na počátku léčby (poměr šancí 2,48; 95% interval spolehlivosti: 1,38–4,46). Největší nerovnováha se vyskytla během léčby a do 7 dnů po ukončení léčby studovaným léčivem. Během studie bylo v rameni s linezolidem prokázáno získání infekce vyvolané gramnegativním patogenem u více pacientů a více pacientů zemřelo v důsledku gramnegativní či polymikrobiální infekce. U komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání má být linezolid používán pouze u pacientů se známou nebo možnou současnou infekcí gramnegativními organismy pouze, pokud nejsou alternativní volby léčby dostupné (viz bod 4.1). V těchto případech má být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Průjem a kolitida související s antibiotiky

Průjem související s antibiotiky a kolitida související s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu vyvolaného bakterií *Clostridium difficile*, byly hlášeny v souvislosti s téměř všemi antibiotiky včetně linezolidu a mohou mít různou závažnost od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během léčby linezolidem nebo po ní rozvinul závažný průjem. V případě prokázaného nebo suspektního průjmu nebo kolitidy související s antibiotiky má být přerušena probíhající léčba antibakteriálními léky včetně linezolidu a okamžitě zahájena 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 objeví známky a příznaky metabolické acidózy včetně opakované nauzey nebo zvracení, bolesti břicha, nízké hladiny hydrogenuhličitanu nebo hyperventilace, mají být okamžitě lékařsky ošetřeni. Pokud se laktátová acidóza vyskytne, je třeba zvážit přínos další léčby linezolidem v porovnání s možnými riziky.

Mitochondriální dysfunkce

Linezolid inhibuje mitochondriální syntézu proteinů. V důsledku této inhibice se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou laktátová acidóza, anémie a neuropatie (optického nervu a periferní); tyto příhody jsou častější při používání léčivého přípravku déle než 28 dní.

Serotoninový syndrom

Zaznamenan byl také spontánní výskyt případů serotoninového syndromu při souběžném používání linezolidu a serotonergních přípravků, včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Současné podávání linezolidu a serotonergních látek je proto kontraindikováno (viz bod 4.3) s výjimkou případů, kdy je podávání linezolidu a současně podávání serotonergních látek nezbytné. V takových případech je třeba pacienty pečlivě monitorovat, zda se u nich neprojeví známky a příznaky serotoninového syndromu, jako jsou poruchy kognitivních funkcí, hyperpyrexie, hyperreflexie a porucha koordinace. Pokud se objeví známky nebo příznaky, má lékař zvážit přerušování podávání jednoho nebo obou přípravků; po vysazení souběžně podávané serotonergní látky se mohou objevit abstinenční příznaky.

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 optického nervu

U pacientů léčených linezolidem byla hlášena periferní neuropatie, neuropatie optického nervu a optická neuritida, někdy progredující až ke ztrátě zraku; tato hlášení se týkala především pacientů léčených po delší dobu než je maximální doporučená délka trvání léčby 28 dní.

Pacienti mají být poučeni, aby hlásili příznaky poruchy zraku, jako jsou změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo defekty zorného pole. V takových případech se doporučuje okamžité vyšetření s případným odesláním k oftalmologovi. Pokud jakýkoliv z pacientů užívá *linezolid* déle než doporučených 28 dní, je třeba pravidelně monitorovat jeho zrakové funkce.

Pokud se objeví periferní neuropatie nebo neuropatie optického nervu, je třeba zvážit, zda pokračovat v podávání *linezolidu* s ohledem na potenciální rizika.

Při použití linezolidu u pacientů, kteří v současné době užívají nebo v nedávné době užívali antimykobakteriální léky k léčbě tuberkulózy, může být zvýšené riziko neuropatie.

Křeče

U pacientů léčených *linezolidem* byly hlášeny případy výskytu křečí. Ve většině těchto případů byly hlášeny záchvaty křečí v anamnéze nebo rizikové faktory těchto záchvatů. Pacientům má být doporučeno, aby informovali svého lékaře, pokud prodělali v minulosti záchvaty křečí.

Inhibitory monoaminoxidázy

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

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin

Pacientům má být doporučeno, aby nekonzumovali velká množství potravy bohaté na tyramin (viz bod 4.5).

Superinfekce

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

Používání antibiotik může občas vést k přemnožení necitlivých organismů. Například během klinických studií se přibližně u 3 % pacientů, kteří dostávali doporučené dávky linezolidu, vyskytla s lékem související kandidóza. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba zavést vhodná opatření.

Zvláštní populace

Linezolid má být používán se zvláštní opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a pouze v případech, že předpokládaný přínos převyší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

Doporučuje se, aby byl linezolid podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater pouze tehdy, pokud předpokládaný přínos převyší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha fertility

Linezolid reverzibilně snížil fertilitu a indukoval abnormální morfologii spermií u dospělých potkaních samců při expozičních hladinách přibližně stejných, jaké jsou očekávané u člověka; možné účinky linezolidu na mužský reprodukční systém nejsou známy (viz bod 5.3).

Klinické hodnocení

Bezpečnost a účinnost linezolidu podávaného déle než 28 dní nebyly stanoveny.

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

Pomocné látky

Glukóza

Přípravek Linezolid Demo obsahuje 13,7 g glukózy v 300ml dávce. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s diabetem mellitem nebo jinými stavy spojenými s intolerancí glukózy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 114 mg sodíku v 300 ml dávce, což odpovídá 5,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého podle WHO, který činí 2 g sodíku. Přípravek Linezolid Demo může být dále připraven k podání s roztoky obsahujícími sodík (viz body 6.6) a toto je třeba zohlednit ve vztahu k celkovému množství sodíku ze všech zdrojů, které budou pacientovi podány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO). Existují jen velmi omezené údaje ze studií lékových interakcí a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům, kteří současně užívají léky, jež je mohou ohrozit inhibicí MAO. Proto se použití linezolidu za těchto okolností nedoporučuje používat, pokud není možné pečlivé pozorování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

Možné interakce vedoucí ke zvýšení krevního tlaku

U zdravých dobrovolníků s normálním krevním tlakem linezolid vyvolal zvýšení krevního tlaku způsobené pseudoefedrinem a fenylpropanolamin-hydrochloridem. Souběžné podávání linezolidu s pseudoefedrinem nebo fenylpropanolaminem vedlo k průměrnému zvýšení systolického krevního tlaku řádově o 30–40 mm Hg v porovnání se zvýšením o 11–15 mm Hg u samotného linezolidu, 14–18 mm Hg buď u samotného pseudoefedrinu nebo samotného fenylpropanolaminu a 8–11 mm Hg u placeba. Obdobné studie u pacientů s hypertenzí nebyly provedeny. K dosažení požadované odezvy na léky s vazopresorickým účinkem, včetně dopaminergních látek, se doporučuje pečlivá titrace dávek, pokud jsou podávány současně s linezolidem.

Možné interakce se serotonergními látkami

U zdravých dobrovolníků byla studována potenciální léková interakce s dextromethorfanem. Zkoumaným subjektům byl podáván dextromethorfan (dvě dávky po 20 mg podané s odstupem 4 hodin) s linezolidem nebo bez něj. U zdravých subjektů, kterým byl podáván linezolid a dextromethorfan, nebyly pozorovány žádné účinky serotoninového syndromu (zmatenost, delirium, neklid, třes, zrudnutí, diaforéza a hyperpyrexie).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh: Byl hlášen jeden případ pacienta, u kterého se při používání linezolidu a dextromethorfanu projevily účinky podobné serotoninovému syndromu, které odezněly po přerušení podávání obou přípravků.

Při klinickém použití linezolidu se serotonergními přípravky, včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a opioidy, byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Přestože je souběžné podávání těchto látek kontraindikováno (viz bod 4.3), je postup u pacientů, pro které je léčba linezolidem a serotonergními látkami nezbytná, popsán v bodě 4.4.

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin

U pacientů, kteří dostávali linezolid i méně než 100 mg tyraminu, nebyla pozorována žádná signifikantní presorická odpověď. Z toho vyplývá, že je pouze nutné vyhnout se požití nadměrného množství potravin a nápojů s vysokým obsahem tyraminu (např. vyzrálé 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 CYP izoformy (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Podobně linezolid neindukuje izoenzymy P450 u potkanů. Proto se u linezolidu neočekávají žádné lékové interakce indukované CYP450.

Rifampicin

Vliv rifampicinu na farmakokinetické parametry linezolidu byl hodnocen u šestnácti zdravých dospělých dobrovolníků mužského pohlaví, kterým byl podáván linezolid v dávce 600 mg dvakrát denně po dobu 2,5 dne s rifampicinem v dávce 600 mg jednou denně po dobu 8 dnů a bez něj. Rifampicin snížil hodnotu C_{max} a AUC u linezolidu v průměru o 21 % [90% CI, 15, 27], resp. 32 % [90% CI, 27, 37]. Mechanismus této interakce a její klinický význam nejsou známy.

Warfarin

Při přidání warfarinu k léčbě linezolidem v ustáleném stavu došlo při současném podávání k 10% snížení průměrného maximálního INR a 5% snížení AUC INR. Pro posouzení případného klinického významu těchto zjištění není k dispozici dostatek údajů od pacientů, kteří dostávali warfarin a linezolid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Linezolid lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné, tj. pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos pro matku převyší možné riziko pro dítě.

Kojení

Údaje získané na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka, a proto má být kojení před podáním a po celou dobu podávání přerušeno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech způsobil linezolid 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 (jak je popsáno v bodech 4.4 a 4.8) během používání linezolidu a mají být upozorněni, aby v případě výskytu některého z těchto příznaků neřídili ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s frekvencí výskytu na základě údajů bez ohledu na příčinu z klinických studií, do kterých bylo zařazeno více než 6 000 dospělých pacientů, kteří dostávali doporučené dávky linezolidu po dobu až 28 dní.

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s linezolidem, které vedly k přerušení léčby, byly bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení. Přibližně 3 % pacientů přerušila léčbu, protože se u nich vyskytly nežádoucí účinky související s lékem.

Další nežádoucí účinky hlášené ze zkušeností po uvedení na trh jsou v tabulce uvedeny s kategorií frekvence není známo, protože skutečnou frekvenci nelze z dostupných údajů stanovit.

V průběhu léčby linezolidem byly pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky s následující frekvencí: 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).

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, mykotické infekce	Kolitida související s léčbou antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy*, vaginitida			
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie*, anémie*†	Pancytopenie*, leukopenie*,	Sideroblastická anémie*		Myelosuprese*

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
		neutropenie, eozinofilie			
Poruchy imunitního systému			Anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie	Laktátová acidóza*		
Psychiatrické poruchy	Insomnie				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, změna chuti (kovová pachut'), závrať	Křeče*, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie			Serotoninový syndrom**
Poruchy oka		Neuropatie optického nervu*, rozmazané vidění*	Změny defektů zrkového 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, břišní distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, změna barvy jazyka nebo onemocnění jazyka.	Povrchové zbarvení zubů		
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní testy; zvýšené hodnoty AST, ALT nebo	Zvýšená hodnota celkového bilirubinu			

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	alkalické fosfatázy.				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění, vyrážka	Angioedém, urtikarie, bulózní dermatitida, dermatitida, diaforéza	Toxická epidermální nekrolýza [#] , Stevensův-Johnsonův syndrom [#] , hypersenzitivní vaskulitida.		Alopecie
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hodnota dusíku močoviny v krvi BUN	Renální selhání, zvýšená hodnota kreatininu, polyurie			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální porucha			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka, lokalizovaná bolest	Zimnice, únava, bolest v místě vpichu, zvýšená žízeň			
Vyšetření	<u>Biochemické</u> Zvýšení hladiny LDH, kreatinkinázy, lipázy, amylázy nebo glukózy po jídle. Snížení celkového proteinu, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšení nebo snížení hladiny draslíku nebo hydrogenuhličitanu. <u>Hematologické</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eozinofilů. Pokles hemoglobinu, hematokritu	<u>Biochemické</u> Zvýšení sodíku sodíku nebo vápníku. Snížení glukózy po jídle. Zvýšení nebo snížení koncentrace chloridů. <u>Hematologické</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Snížení počtu neutrofilů.			

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.				

* Viz oddíl 4.4.

** Viz body 4.3 a 4.5.

#Frekvence NÚ odhadnutá pomocí "pravidla tří"

† Viz níže

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

†V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván po dobu až 28 dní, byla u 2,0 % pacientů hlášena anémie. V klinických hodnoceních podávání léčiva z humánních důvodů u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a komorbiditami se rozvinula anémie při podávání linezolidu po dobu ≤ 28 dní, 2,5 % (33/1326) ve srovnání s 12,3 % (53/430) při léčbě po dobu > 28 dní. Podíl případů, kdy byla hlášena závažná anémie související s lékem a vyžadující transfuzi krve, byl 9 % (3/33) u pacientů léčených po dobu ≤ 28 dní a 15 % (8/53) u pacientů léčených po dobu > 28 dní.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti z klinických studií zahrnujících více než 500 pediatrických pacientů (ve věku od narození do 17 let) nenaznačují, že by se bezpečnostní profil linezolidu pro pediatrické pacienty lišil od profilu pro dospělé pacienty.

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/nezadouciciucinky

případně na adresu:

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

4.9 Předávkování

Není známo specifické antidotum.

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Přesto mohou být následující informace užitečné:

Doporučuje se podpůrná léčba s udržováním glomerulární filtrace. Přibližně 30 % z dávky linezolidu se odstraní v průběhu 3 hodin hemodialýzy, ale nejsou k dispozici dostupné údaje o odstraňování linezolidu peritoneální dialýzou nebo hemoperfuzí. Dva primární metabolity linezolidu jsou do určité míry odstraňovány také hemodialýzou.

Príznaky toxicity u potkanů po dávce 3000 mg/kg/den linezolidu byly snížená aktivita a ataxie, zatímco u psů léčených dávkou 2000 mg/kg/den se objevilo 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. Linezolid selektivně inhibuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku. Specificky se váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabráňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nezbytnou 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* pro *Staphylococcus aureus* 3,6 hodiny a u *Streptococcus pneumoniae* 3,9 hodiny. Ve studiích na zvířatech byla klíčovým farmakodynamickým ukazatelem účinnosti doba, kdy plazmatická hladina linezolidu převýšila minimální inhibiční koncentraci (MIC) infikujícího mikroorganismu.

Hraniční hodnoty testování citlivost

Hraniční hodnoty (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti EUCAST), verze 13.1, platná od 2023-06-29, jsou uvedeny v následující tabulce:

Mikroorganismy	Citlivé	Rezistentní
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptokoky skupin A, B, C a G ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Bacillus</i> spp. kromě <i>B. anthracis</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
PK/PD vztah (druhově nespecifické)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<p>¹. Rezistentní izoláty jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikaci a výsledek testu antimikrobiální citlivosti každého takového izolátu je třeba potvrdit a izolát odeslat do referenční laboratoře.</p> <p>². Hraniční hodnoty druhově nespecifické byla stanoveny především na základě PK/PD údajů a jsou nezávislé na distribuci MIC konkrétních druhů. Jsou určeny k použití pouze pro organismy, kterým nebyla stanovena specifická hraniční koncentrace, a nikoli pro ty druhy, u nichž se testování citlivosti nedoporučuje.</p>		

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> Grampozitivní aeroby: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Stafylokoky koaguláza-negativní <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> spp. <u>Rezistentní organismy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.

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

Přestože linezolid vykazoval určitou 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 meticillin-rezistentních stafylokoků, vankomycin-rezistentních enterokoků a penicilin- a erythromycin-rezistentních streptokoků) naznačují, že linezolid je obvykle účinný proti organismům, které jsou rezistentní k 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 prolongaci léčby. Rezistence k linezolidu byla hlášena u enterokoků, *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativních stafylokoků. Obecně to bylo spojeno s prodlouženou dobou léčby a přítomností protetických materiálů nebo nedrénovaných abscesů. Při výskytu organismů rezistentních na antibiotika ve zdravotnickém zařízení je důležité klást důraz na zavedení takových opatření, která vedou ke kontrole infekce.

Informace z klinických studií

Studie u pediatrické populace:

V otevřené studii byla dětem od narození do 11 let porovnávána účinnost linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodin) s vankomycinem (10–15 mg/kg každých 6–24 hodin) při léčbě infekcí způsobených suspektními nebo prokázanými rezistentními grampozitivními patogeny (včetně léčby nozokomiální pneumonie, komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, katetrové bakteriemie, bakteriemie neznámého původu a

dalších infekcí). Klinická úspěšnost léčby v klinicky hodnotitelné populaci byla procentuálně 89,3 % (134/150) a 84,5 % (60/71) pro linezolid a vankomycin (95%CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Linezolid Demo obsahuje především (s)-linezolid, který je biologicky aktivní a je metabolizován na inaktivních deriváty.

Absorpce

Linezolid se rychle a výrazně absorbuje 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 a absorpce z perorální suspenze je podobná absorpci dosažené u potahovaných tablet.

Plazmatické hodnoty C_{\max} a C_{\min} linezolidu (průměr a [směrodatná odchylka]) v rovnovážném stavu po intravenózním podání 600 mg dvakrát denně byly stanoveny na 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 rovnovážného stavu byly zjištěny hodnoty C_{\max} 21,2 [5,8] mg/l a C_{\min} 6,15 [2,94] mg/l. Rovnovážného stavu je dosaženo druhý den podávání.

Distribuce

Distribuční objem v rovnovážném stavu je u zdravých dospělých v průměru asi 40–50 litrů a blíží se objemu celkové tělesné vody. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 31 % a nezávisí na koncentraci.

Koncentrace linezolidu byly stanoveny v různých tekutinách u určitého počtu zdravých dobrovolníků po opakovaném podávání. Poměr linezolidu ve slinách a potu k plazmě byl 1,2:1,0 resp. 0,55:1,0. Poměr v tekutině epitelální výstelky a v alveolárních buňkách plic byl 4,5:1,0 resp. 0,15:1,0 při měření C_{\max} v rovnovážném stavu. Ve studiích s malým počtem pacientů s ventrikulo-peritoneálním spojením (shuntem), zejména bez zánětu mozkých 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, což vede především ke vzniku dvou neaktivních derivátů kyseliny karboxylové s otevřeným kruhem; metabolit kyseliny aminoetoxyoctové (PNU-142300) a metabolitu hydroxyetyl glycinu (PNU-142586). 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

U pacientů s normální funkcí ledvin nebo s lehkou až střední těžkou poruchou funkce ledvin se linezolid za ustálených podmínek vylučuje především močí jako PNU-142586 (40 %), původní látka (30 %) a PNU-142300 (10 %). Ve stolici se prakticky nenachází, zatímco přibližně 6 % a 3 % z každé dávky se objeví jako metabolit PNU-142586 a PNU-142300. Eliminační poločas linezolidu je v průměru přibližně 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 u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min) 7–8násobný nárůst expozice dvěma primárními metabolity linezolidu v plazmě. Nicméně, nárůst AUC původní látky nebyl pozorován. Ačkoliv jsou hlavní metabolity linezolidu do jisté míry odstranitelné dialýzou, 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 v současné době jsou k dispozici pouze omezená bezpečnostní data (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. Childova-Pughova třída A nebo B).

Farmakokinetika linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (tj. Childova-Pughova třída C) nebyla hodnocena. Protože je však linezolid metabolizován neenzymaticky, neočekává se, že by porucha funkce jater významně ovlivnila metabolismus linezolidu (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace (< 18 let):

O bezpečnosti a účinnosti linezolidu u dětí a dospívajících (< 18 let) nejsou k dispozici dostatečná data, a proto se použití linezolidu v této věkové skupině nedoporučuje (viz bod 4.2). Je zapotřebí provést další klinická hodnocení ke stanovení doporučení bezpečného a účinného dávkování. Farmakokinetické studie ukazují, že po podání jednorázové a opakované dávky u dětí (1 týden až 12 let věku) byla clearance linezolidu (vztahená na kg tělesné hmotnosti) u pediatrických pacientů vyšší než u dospělých, ale se vzrůstajícím věkem se snižovala.

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

U novorozenců do 1 týdne věku se systémová clearance linezolidu (vztahená na kg tělesné hmotnosti) v prvním týdnu života rychle zvyšuje. Proto novorozenci, kterým se podává dávka 10 mg/kg každých 8 hodin denně, budou mít největší systémovou expozici první den po narození. Nadměrná kumulace se však při tomto dávkovacím režimu během prvního týdne života neočekává, protože clearance v tomto období rychle narůstá.

U dospívajících (12 až 17 let) byla farmakokinetika linezolidu po podání dávky 600 mg podobná jako u dospělých. Proto bude u dospívajících, kterým se podává 600 mg každých 12 hodin denně, expozice podobná expozici pozorované u dospělých, kteří dostávají stejnou dávku.

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

Starší pacienti:

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

Ženy:

Ženy mají nižší distribuční objem než muži a průměrná clearance je po přepočtu na tělesnou hmotnost snížena přibližně o 20 %. Plazmatické koncentrace jsou u žen vyšší, což může být částečně způsobeno rozdíly v tělesné hmotnosti. Protože se průměrný poločas linezolidu u mužů a žen významně neliší, neočekává se, že by plazmatická koncentrace u žen převýšila tu, která je dobře tolerována, a proto není nutná změna dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linezolid snížil fertilitu a reprodukční schopnost potkanů samců při vystavení přibližně stejným expozičním hladinám, jaké jsou u lidí. U pohlavně zralých zvířat byly 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 zrání potkaních spermatozoí. Podávání testosteronu nemělo vliv na linezolidem způsobené účinky na fertilitu. U psů léčených po dobu 1 měsíce nebyla hypertrofie nadvarlat pozorována, ačkoli byly patrné změny hmotnosti prostaty, varlat a nadvarlat.

Reprodukční studie toxicity u myši a potkanů neprokázaly žádný teratogenní účinek při vystavení hladině 4x vyšší nebo ekvivaletní hladině u člověka. Stejná koncentrace linezolidu působily toxicky na březí samice myši a vztahovaly se ke zvýšené úmrtnosti embryí včetně úplné ztráty celého vrhu, snížení tělesné hmotnosti plodu a exacerbace normální genetické predispozice na změny hrudní kosti u myši. U potkanů byla pozorována mírná fetální toxicita při expozicích nižších než klinické expozice. Byla pozorována mírná fetální toxicita, která se projevila sníženou tělesnou hmotností plodu, sníženou osifikací hrudní kosti a žeber, 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 spotřeba potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06násobku v porovnání s expozicemi očekávanými u člověka na základě AUC. Jednalo se o živočišný druh se známou citlivostí k působení antibiotik.

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

Linezolid vyvolal reverzibilní myelosupresi u potkanů a psů.

U potkanů, kterým byl linezolid podáván perorálně po dobu 6 měsíců, byla při dávce 80 mg/kg/den pozorována ireverzibilní, minimální až mírná axonální degenerace sedacího nervu; minimální degenerace sedacího nervu při této dávce byla rovněž prokázána u 1 samce při nekropsii, provedené ve 3. měsíci. Bylo provedeno citlivé morfologické hodnocení tkání fixovaných perfuzí s cílem prokázat degenerativní změnu optického nervu. Minimální až středně závažná degenerace optického nervu byla patrná u 2 ze 3 samců potkanů po 6 měsících podávání, ale přímý vztah k léku byl nejednoznačný z důvodu akutní povahy nálezu a jeho asymetrickému rozložení. Pozorovaná degenerace očního nervu byla mikroskopicky srovnatelná se spontánní unilaterální degenerací očního nervu, která byla zaznamenána u starších potkanů a může se jednat o zhoršení změn bazálního stavu.

Předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě rizik zmiňovaných v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku. Studie kancerogenity a onkogenity nebyly provedeny vzhledem ke krátké době podávání a nepřítomnosti genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát glukosy
Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Roztok kyseliny chlorovodíkové 5 mol/l
Roztok hydroxidu sodného 5 mol/l
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Do tohoto roztoku se nemají přidávat aditiva. Má-li být linezolid podán současně s jiným léčivým přípravkem, má být každý léčivý přípravek podán samostatně v souladu s pokyny pro jejich použití. Obdobně, je-li použita stejná intravenózní linka pro následnou infuzi několika léčivých přípravků, má být linka před podáním linezolidu a po něm propláchnuta kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6).

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 3 roky.

Po otevření: Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte láhev ve vaku nebo krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázové plastové láhve z polypropylenu připravené k použití s lisovaným plastovým uzávěrem, pryžovým těsněním (typ II) a stahovacím kroužkem nebo s plastovými uzávěry s vloženými elastomery (dva porty). Láhev pojme 300 ml roztoku a je balena v krabici. Jedna krabice obsahuje 1 láhev.

Jednorázové plastové láhve z polypropylenu připravené k použití s lisovaným plastovým uzávěrem, pryžovým těsněním (typ II) a stahovacím kroužkem nebo s plastovými uzávěry s vloženými elastomery (dva porty). Jedna láhev je umístěna v metalizovaném plastovém vaku. Láhev má objem 300 ml roztoku a je balena v krabici. Jedna krabice obsahuje 2, 5, 10, 20 nebo 25 lahví.

300ml láhev je k dispozici v baleních po 1, 2, 5, 10, 20 a 25 lahvích.

Na trh se nemusí uvádět všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Linezolid Demo infuzní roztok má být použit ihned po perforaci pryžové zátky, aby se zabránilo jakékoli bakteriální kontaminaci. Během infuze není nutná žádná ochrana před světlem.

Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku viditelné částice nebo pokud je roztok zakalený.

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

Pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Linezolid Demo infuzní roztok je kompatibilní s následujícími roztoky: 5% infuzní roztok glukózy, 0,9% infuzní roztok chloridu sodného, Ringerův infuzní roztok s natrium-laktátem (Hartmannův roztok).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY, 21st Km National Road Athens–Lamia, 14568 Krioneri, Attiki, Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/147/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 11. 2025