

## SOUHRN ÚDAJŮ PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Kalceks 2 mg/ml infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg linezolidu.

Jeden 300ml infuzní vak obsahuje 600 mg linezolidu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

300 ml roztoku obsahuje přibližně 12 g glukózy a 114 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý bezbarvý až nažloutlý roztok prakticky bez viditelných částic, s pH v rozsahu 4,4 až 5,2.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Nozokomiální pneumonie.
- Komunitní pneumonie.

Linezolid je indikován k léčbě komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie u dospělých, pokud je známo nebo existuje podezření, že jsou vyvolané citlivými grampozitivními bakteriemi. Při určování vhodnosti léčby linezolidem je nutné vzít v úvahu 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)

Linezolid je indikován k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání u dospělých **pouze** v případě, kdy 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 v případě, kdy není dostupná alternativní volba léčby (viz bod 4.4). Za těchto okolností musí být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Léčba linezolidem musí být zahájena pouze v nemocnici 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

Infuzní roztok linezolidu lze použít jako iniciální terapii.

Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou, mohou být převedeni na kteroukoli perorální formu, jakmile je to klinicky indikováno. V takových případech není nutná žádná úprava dávkování, protože perorálně podaný linezolid má téměř 100% biologickou dostupnost.

### Doporučené dávkování a doba trvání léčby u dospělých

Doba trvání léčby závisí na patogenu, místě infekce a její závažnosti a na klinické odpovědi pacienta na léčbu.

Následující doporučení týkající se doby trvání léčby zohledňují poznatky z klinických studií. U některých typů infekcí mohou být vhodné kratší léčebné režimy, ty však nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Maximální doba trvání léčby je 28 dní. Bezpečnost a účinnost linezolidu pro léčebné období delší než 28 dní nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

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

Doporučená dávka pro infuzní roztok je následující:

Infekce	Dávkování	Doba 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 dětí a dospívajících (ve věku <18 let) nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1. a 5.2, ale 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 u těchto pacientů používán se zvláštní opatrností a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší možné riziko.

Protože se přibližně 30 % dávky linezolidu odstraní během 3 hodin hemodialýzy, linezolid má být dialyzovaným pacientům podáván až po dialýze. Primární metabolity linezolidu jsou do jisté míry hemodialýzou odstraňovány, ale jejich koncentrace po dialýze je stále výrazně vyšší než jejich

koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Z tohoto důvodu má být linezolid u dialyzovaných pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používán se zvláštní opatrností a pouze v případě, kdy 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. Jsou však k dispozici pouze omezené klinické údaje, proto se použití linezolidu u těchto pacientů doporučuje pouze v případě, kdy očekávaný přínos léčby převáží možné riziko (viz body 4.4 a 5.2).

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Doporučená dávka linezolidu má být podána intravenózně dvakrát denně.

Infuzní roztok má být podáván v průběhu 30 až 120 minut.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

Pokud není k dispozici zařízení pro pečlivé sledování pacienta a monitorování krevního tlaku, linezolid nemá 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 a akutními stavy zmatenosti.
- Pacienti užívající některý z následujících léků: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.4), tricyklická antidepresiva, agonisty serotoninového 5-HT<sub>1</sub> receptoru (triptany), přímo a nepřímo působící sympatomimetika (včetně adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrinu a fenypropolanolaminu), vazopresory (např. epinefrin, norepinefrin), dopaminergní látky (např. dopamin, dobutamin), pethidin nebo buspiron.

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

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

#### Myelosuprese

U pacientů léčených linezolidem byla pozorována myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). U případů, kde je výsledek znám, vzrostly dotčené hematologické parametry po vysazení linezolidu k hodnotám před léčbou. Riziko výskytu těchto účinků zřejmě souvisí s dobou trvání léčby. U starších pacientů léčených linezolidem může být riziko rozvoje krevních dyskrasií než u mladších pacientů.

Trombocytopenie se může vyskytnout mnohem častěji u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, bez ohledu na to, jestli jsou na dialýze či nikoli, a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu u pacientů, kteří:

- již mají anémii, granulocytopenii nebo trombocytopenii;
- užívají současně léky, které mohou snižovat hladinu hemoglobinu, zhoršovat krevní obraz nebo nepříznivě ovlivňovat množství či funkci trombocytů;
- 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 významná myelosuprese, léčba má být ukončena, pokud není její pokračování považováno za absolutně nezbytné. V takovém případě je třeba zavést intenzivní monitorování krevního obrazu a adekvátní léčebné postupy.

Navíc se u pacientů léčených linezolidem doporučuje týdně provádět kontrolu krevního obrazu (včetně hladiny hemoglobinu, počtu trombocytů a celkového a diferenciálního počtu leukocytů) bez ohledu na krevní obraz při zahájení léčby.

Ve studiích podávání ze soucitu byl u pacientů používajících linezolid po dobu delší než doporučených 28 dní hlášen zvýšený výskyt závažné anémie. Těmto pacientům bylo zapotřebí častěji podat krevní transfuzi. Případy anémie vyžadující krevní transfuzi byly rovněž hlášeny po uvedení na trh, více případů se objevilo u pacientů léčených linezolidem 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 klinické studii u pacientů s infekcemi krevního řečiště souvisejícími se zavedením katetru vyvolanými grampozitivními mikroorganismy

V otevřené studii u pacientů léčených linezolidem se závažnými infekcemi souvisejícími se zavedením intravaskulárního katetru byla patrná zvýšená mortalita ve srovnání s vankomycinem/dikloxacilem/oxacilem [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Hlavním faktorem ovlivňujícím míru mortality byl výchozí stav grampozitivní infekce. Míra mortality byla obdobná u pacientů s infekcemi vyvolanými čistě grampozitivními organismy (poměr šancí 0,96; 95% interval spolehlivosti: 0,58-1,59), avšak byl významně vyšší ( $p=0,0162$ ) v rameni s linezolidem u pacientů s infekcemi vyvolanými jinými patogeny nebo u pacientů bez iniciálně prokázaného patogenu (poměr šancí 2,48; 95% interval spolehlivosti: 1,38-4,46). Největší rozdíl byl pozorován v průběhu léčby a během 7 dní následujících po ukončení podávání hodnoceného léčiva. 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. Z toho důvodu má být linezolid podán pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání se známou nebo možnou koinfekcí gramnegativními organismy pouze tehdy, pokud nejsou dostupné alternativní možnosti léčby (viz bod 4.1). Za těchto okolností musí 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 *Clostridioides difficile*, byly hlášeny v souvislosti s téměř všemi antibiotiky včetně linezolidu v rozsahu od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Proto je důležité brát tuto diagnózu v potaz u pacientů, u nichž se během léčby linezolidem nebo po ní rozvinul těžký průjem. V případě suspektního nebo prokázaného průjmu nebo kolitidy souvisejících s antibiotiky má být přerušena probíhající léčba antibiotiky včetně linezolidu a mají být okamžitě zahájena odpovídající léčebná opatření. Léčivé přípravky inhibující střevní peristaltiku jsou v tomto případě kontraindikovány.

#### Laktátová acidóza

Při podávání linezolidu byl hlášen výskyt laktátové acidózy. Pacienti, u kterých se během používání linezolidu rozvinou známky a příznaky metabolické acidózy včetně opakující se nauzey a zvracení, bolesti břicha, nízké hladiny hydrogenuhličitanu nebo hyperventilace, musí neprodleně informovat lékaře. Pokud se vyskytne laktátová acidóza, je třeba zvážit přínos pokračujícího podávání linezolidu v porovnání s potenciálními riziky.

#### Mitochondriální dysfunkce

Linezolid inhibuje mitochondriální syntézu proteinů. V důsledku této inhibice se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako laktátová acidóza, anémie a neuropatie (optického nervu nebo periferní); tyto příhody jsou častější v případě, že je přípravek podáván déle než 28 dní.

#### Serotoninový syndrom

Při souběžném podávání linezolidu a serotonergních přípravků včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a opioidů byly zaznamenány spontánní hlášení výskytu serotoninového syndromu (viz bod 4.5). Proto je souběžné podávání linezolidu a serotonergních přípravků kontraindikováno (viz bod 4.3), s výjimkou případů, kdy je podávání linezolidu souběžně se serotonergními přípravky nezbytné. V takových případech mají být pacienti pečlivě monitorováni, zda se u nich neprojeví známky a příznaky serotoninového syndromu, jako jsou kognitivní dysfunkce, hyperpyrexie, hyperreflexie a porucha koordinace. Pokud se tyto známky nebo příznaky vyskytnou, má lékař zvážit přerušení podávání jednoho nebo obou přípravků. Po vysazení souběžně podávaného serotonergního přípravku se mohou vyskytnout příznaky z vysazení.

#### Rhabdomyolýza

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

#### Hyponatremie a SIADH

U některých pacientů léčených linezolidem byla pozorována hyponatremie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). U pacientů s rizikem hyponatremie, jako jsou starší pacienti nebo pacienti užívatelé 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 a rovněž neuropatie optického nervu a optická neuritida někdy progredující až do ztráty zraku. Tato hlášení zahrnovala především pacienty léčené po dobu delší, než je maximální doporučená doba trvání léčby 28 dní.

Všichni pacienti mají být poučeni, 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 vyšetření a v případě potřeby odeslání k oftalmologovi. Pokud jakýkoliv pacient používá linezolid déle než doporučených 28 dní, je třeba pravidelně kontrolovat jeho zrakové funkce.

Pokud se objeví periferní neuropatie nebo neuropatie optického nervu, další podávání linezolidu má být posouzeno s ohledem na potenciální riziko.

Riziko výskytu neuropatií může být zvýšeno, pokud je linezolid podáván pacientům, kteří v současné době užívají nebo nedávno užívali antimykobakteriální přípravky k léčbě tuberkulózy.

#### Křeče

U pacientů léčených linezolidem byly hlášeny případy výskytu křečí. Ve většině těchto případů byly hlášeny křeče v anamnéze nebo rizikové faktory pro vznik křečí. Pacienti mají být poučeni o nutnosti informovat svého lékaře, pokud v minulosti prodělali záchvaty křečí.

#### Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO), nicméně v dávkách použitých k antibakteriální léčbě nevykazuje antidepresivní účinek. K dispozici jsou 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 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

Účinky léčby linezolidem na běžnou mikroflóru nebyly dosud v klinických studiích hodnoceny.

Používání antibiotik může příležitostně vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Např. během klinických studií byla u přibližně 3 % pacientů dostávajících doporučené dávky linezolidu zaznamenána s lékem související kandidóza. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je nutné zavést odpovídající opatření.

#### Zvláštní skupiny pacientů

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

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se podávání linezolidu doporučuje pouze v případech, že 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 očekávány u člověka. Možné účinky linezolidu na mužský reprodukční systém nejsou známy (viz bod 5.3).

#### Klinická hodnocení

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

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

#### Pomocné látky

##### Glukóza

Přípravek obsahuje přibližně 12 g glukózy v jedné dávce (300 ml). Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s diabetem melitem.

##### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 114 mg sodíku v jedné dávce (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 jsou jen velmi omezené údaje ze studií lékových interakcí a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům se souběžnou medikací, která by je mohla vystavit riziku plynoucímu z inhibice MAO. Proto se použití linezolidu za těchto okolností nedoporučuje, pokud není možné pečlivé sledování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

#### Možná interakce vedoucí ke zvýšení krevního tlaku

U zdravých dobrovolníků s normálním krevním tlakem vyvolával linezolid zvýšení krevního tlaku způsobené pseudoefedrinem nebo fenypropolanamin-hydrochloridem. Souběžné podávání linezolidu buď s pseudoefedrinem nebo fenypropolanaminem 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 fenypropolanaminu a 8-11 mm Hg u placeba. Obdobné studie u pacientů s hypertenzí nebyly provedeny. K dosažení

požadované odezvy na léčivé přípravky s vazopresivním účinkem, včetně dopaminergních látek, se doporučuje pečlivá titrace dávek, pokud jsou podávány současně s linezolidem.

#### Možná interakce se serotonergními látkami

Možná léková interakce s dextromethorfanem byla hodnocena 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 žádné projevy serotoninového syndromu (zmatenost, delirium, neklid, třes, zrudnutí, diaforéza a hyperpyrexie).

Postmarketingové sledování: Byl zaznamenán jeden případ, kdy se při současném používání linezolidu a dextromethorfanu projevil u pacienta účinky podobné serotoninovému syndromu, které odezněly při přerušení podávání obou přípravků.

Během klinického 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 v bodě 4.4 popsáno, jak postupovat u pacientů, u nichž je souběžná léčba linezolidem a serotonergními přípravky nevyhnutelná.

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

U osob, které dostávaly současně linezolid a méně než 100 mg tyraminu, nebylo pozorováno žádné významné zvýšení krevního tlaku. To naznačuje, že je nutné se vyhnout současné konzumaci nadměrného množství potravin a nápojů s vysokým obsahem tyraminu (jako vyztřelé sýry, kvasnicové extrakty, nedestilované alkoholické nápoje a fermentované produkty ze sójových bobů, jako je sójová omáčka).

#### Léčiva metabolizovaná 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). Obdobně linezolid neindukuje izoenzymy P450 u potkanů. Proto se u linezolidu neočekávají žádné lékové interakce indukované CYP450.

#### Rifampicin

Účinek rifampicinu na farmakokinetiku linezolidu byl hodnocen u šestnácti zdravých dospělých dobrovolníků mužského pohlaví, kterým bylo podáváno 600 mg linezolidu 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  $C_{max}$  linezolidu v průměru o 21 % [interval spolehlivosti 90 %: 15-27] a AUC v průměru o 32 % [interval spolehlivosti 90 %: 27-37]. Mechanismus této interakce ani její klinický význam nejsou známy.

#### Warfarin

Pokud byl podán pacientům léčeným linezolidem po dosažení ustáleného 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 dostávali 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). Existuje potenciální riziko pro člověka. Linezolid lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné, tj. pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyšuje možné riziko.

#### Kojení

Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Proto má být kojení před podáním přípravku a během jeho používání přerušeno.

#### Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že 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 (jak je popsáno v bodech 4.4. a 4.8) během podávání linezolidu a mají být poučeni, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, pokud se kterýkoli z těchto příznaků vyskytne.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka poskytuje seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s frekvencí založenou na údajích z klinických studií, v nichž více než 6 000 dospělých pacientů dostávalo doporučené dávky linezolidu po dobu až 28 dní.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly 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. Kvůli výskytu nežádoucích účinků souvisejících s linezolidem přibližně 3 % pacientů přerušila léčbu.

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

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby linezolidem 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	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>	kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, mykotické infekce	kolitida související s léčbou antibiotiky, včetně pseudomembranózní 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, hypoglykemie	laktátová acidóza*	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie			
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy, změny chuti (kovová pachut'), závrať	křeče*, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie		serotoninový syndrom**
<b>Poruchy oka</b>		neuropatie optického nervu*, rozmazané vidění*	změny v zorném poli*	optická neuritida*, ztráta zraku*, změny zrakové ostrosti*, změny barevného vidění*



<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		tinitus		
<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, břišní distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, změna barvy nebo onemocnění jazyka	povrchové zabarvení zubů, lingua villosa nigra	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	abnormální výsledky funkčních jaterních testů; zvýšené hladiny AST, ALT nebo alkalické fosfatázy	zvýšená hladina celkového bilirubinu		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	pruritus, vyrážka	angioedém, kopřivka, bulózní dermatitida, dermatitida, diaforéza	toxická epidermální nekrolýza <sup>#</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>#</sup> , hypersenzitivní vaskulitida	alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			rhabdomyolýza*	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	zvýšená hladina močoviny	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		

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Vyšetření</b>	<u>Biochemické</u> Zvýšení hladin LDH, kreaťkinázy, lipázy, amylázy nebo glukózy ne po hladovění. Snížení hladin celkového proteinu, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšení nebo snížení hladin draslíku nebo hydrogenuhličitanu.  <u>Hematologické</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eosinofilů. Pokles hladiny hemoglobinu, haematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.	<u>Biochemické</u> Zvýšení hladin sodíku nebo vápníku. Snížení hladiny glukózy ne po hladovění. Zvýšení nebo snížení hladiny chloridu.  <u>Hematologické</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Pokles počtu neutrofilů.		

\* Viz bod 4.4.

\*\* Viz body 4.3 a 4.5.

# Frekvence nežádoucího účinku očekávaná podle „pravidla tří“.

† Viz níže.

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

† V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván až 28 dní, byla anémie hlášena u 2,0 % pacientů. V klinickém programu použití ze součtu u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a souběžnými komorbiditami se anémie rozvinula u 2,5 % pacientů (33/1 326) při používání linezolidu po dobu ≤28 dní, v porovnání s 12,3 % pacientů (53/430) léčených po dobu >28 dní. 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 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 a pro dospělé pacienty lišil.

#### 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/nezadoucicucinky](http://sukl.gov.cz/nezadoucicucinky), 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.

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

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

Príznaky toxicity u potkanů po dávce 3 000 mg/kg/den byly snižená aktivita a ataxie, zatímco u psů dávka 2 000 mg/kg/den vyvolala zvracení a třes.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, 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 potlačuje syntézu bakteriálních proteinů jedinečným mechanismem účinku. Specificky se 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 hodin pro *Staphylococcus aureus* a 3,9 hodin pro *Streptococcus pneumoniae*. Ve studiích na zvířatech byla klíčovým farmakodynamickým ukazatelem účinnosti doba, kdy plazmatická hladina linezolidu převýšila minimální inhibiční koncentraci (MIC) infikujícího mikroorganismu.

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (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

#### Citlivé organismy

##### **Grampozitivní aerobní mikroorganismy:**

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus*\*

Stafylokoky koaguláza-negativní

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

Streptokoky skupiny C

Streptokoky skupiny G

**Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:**

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus anaerobius*

*Peptostreptococcus* spp.

Rezistentní organismy

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria* spp.

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas* spp.

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

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

Rezistence

Zkřížená rezistence

Mechanismus účinku linezolidu se odlišuje od jiných antibiotických tříd. *In vitro* studie s klinickými izoláty (včetně methicilin-rezistentních stafylokoků, vankomycin-rezistentních enterokoků a penicilin- a erythromycin-rezistentních streptokoků) naznačují, že linezolid je obvykle účinný proti organismům, které jsou rezistentní 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, *Stafylococcus aureus* a koaguláza-negativních stafylokoků. Obecně je to spojeno s prodlouženou dobou léčby a 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 u dětí od narození do věku 11 let porovnáována 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, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, katetrové bakteriemie, bakteriemie neznámého původu a jiných infekcí). Procento klinicky vyléčených v klinicky hodnotitelné populaci bylo 89,3 % (134/150) pro linezolid a 84,5 % (60/71) pro vankomycin, (95% IS: -4,9;14,6).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

Absorpce

Linezolid je rychle a výrazně absorbován po perorálním podání. Maximální plazmatické koncentrace se dosahuje do 2 hodin od 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 té, které je dosaženo u potahovaných tablet.

Plazmatické hodnoty  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  linezolidu (průměr a směrodatná odchylka [SD]) v ustáleném stavu po intravenózním podání dávky 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 se dosahuje druhý den podávání.

#### Distribuce

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

Koncentrace linezolidu byly stanoveny v různých tekutinách u limitovaného počtu zdravých dobrovolníků po opakovaném podávání. Poměr linezolidu k plazmě byl ve slinách 1,2:1,0 a v potu 0,55:1,00. Poměr v tekutině epitelální výstelky byl 4,5:1,0 a v alveolárních buňkách plic 0,15:1,0, kdy se měření  $C_{\max}$  uskutečnilo v ustáleném stavu. Ve studii s malým počtem pacientů s ventrikulo-peritoneálním spojením (shuntem), zejména bez zánětu mozkových plen, 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 glycinu (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 je linezolid u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin vylučován převážně močí ve formě PNU-142586 (40 %), původní látka (30 %) a PNU-142300 (10 %). Ve stolici prakticky nebyla zjištěna původní látka, zatímco přibližně 6 % z každé dávky se objevuje ve formě metabolitu PNU-142586 a 3 % ve formě metabolitu 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 dvou primárních metabolitů linezolidu v plazmě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu <30 ml/min). Nicméně, nárůst AUC původní látky nebyl pozorován. Ačkoliv jsou hlavní metabolity linezolidu do jisté míry odstranitelné hemodialýzou, plazmatické hladiny metabolitů po jednotlivé dávce 600 mg jsou po dialýze stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.

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

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Pediatrická populace (<18 let)

Dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u dětí a dospívajících (<18 let) nejsou k dispozici, 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) svědčí o tom, že clearance linezolidu (podle kg tělesné hmotnosti) je vyšší u dětských pacientů než u dospělých, ale se vzrůstajícím věkem se snižuje.

U dětí ve věku 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 podobná 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 10 mg/kg po 12 hodinách nebo 8 hodinách, byly pozorovány různé koncentrace linezolidu v cerebrospinálním moku (CSF) po jednorázovém nebo opakovaném podávání linezolidu. Terapeutické koncentrace v CSF nebyly vždy dosaženy nebo nepřetržovaly 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 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 převýší 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 potkaních samců při vystavení přibližně stejným hladinám jako 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 zrání. 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 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 myší a potkanů neprokázaly žádný teratogenní vliv při vystavení hladině 4krát vyšší nebo srovnatelné jako u lidí.

Stejně koncentrace linezolidu vyvolaly toxicitu u březích samic myší a vztahovaly se ke zvýšené úmrtnosti embryí včetně úplné ztráty vrhu, snížení tělesné hmotnosti plodu a exacerbace normální genetické predispozice ke změnám hrudní kosti u myší.

U potkanů byla pozorována mírná toxicita pro březí samice při expozicích nižších, než jsou klinické expozice. Byla pozorována mírná fetální toxicita, která se projevovala snížením hmotnosti plodu, sníženou osifikací hrudní kosti a žeber, sníženým přežíváním mláďat a mírným zpomalením vývoje. Při páření vykazovala stejná zvířata reverzibilní, na dávce závislé zvýšení preimplantačních ztrát s odpovídajícím poklesem fertility.

U králíků se objevily případy snížení tělesné hmotnosti plodu při toxicitě u samice (klinické příznaky, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a příjmu potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06násobku v porovnávání s expozicí hladině očekávané u lidí odvozené od AUC. Je známo, že tento druh je citlivý na účinky antibiotik.

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

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 prokázána u 1 samce při nekropsii provedené ve 3. měsíci. Bylo prováděno senzitivní morfologické hodnocení perfundovaných tkání, aby byly prokázány degenerativní změny optického nervu. Minimální až středně závažná degenerace očního nervu byla patrná u 2 ze 3 samců potkanů po 6 měsících podávání, ale přímý vztah k léčbě linezolidem 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 exacerbaci základního stavu.

Linezolid vyvolával reverzibilní myelosupresi u potkanů a psů.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Do roztoku se nesmějí přidávat žádné přísady. Jestliže má být linezolid podán spolu s jinými léčivými přípravky, každý z nich musí být podán odděleně v souladu s pokyny pro jejich použití. Obdobně, je-li

použita stejná intravenózní souprava pro následnou infuzi několika léků, musí se souprava před a po podání linezolidu propláchnout kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6).

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Před otevřením: 2 roky

Po otevření:

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před jeho použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Až do doby použití uchovávejte v původním obalu (přebal a krabička), aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

300 ml roztoku v infuzním vaku k jednorázovému okamžitému použití. Infuzní vak je tvořen z vícevrstvé polyolefinové folie bez obsahu PVC, s polyisoprenovou plastovou trubicí portu a polykarbonátovým šroubovacím uzávěrem. Vaky jsou zataveny v přebalu z laminované folie (polyester/polypropen/Al film). Vaky jsou baleny v kartonové krabičce.

Velikost balení: 1 nebo 10 infuzních vaků

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Pouze k jednorázovému použití.

Odstraňte přebal až ve chvíli, kdy budete připraveni k použití přípravku, a poté pevným stlačením vaku zkontrolujte, zda nedochází i jen k nepatrným únikům roztoku. Pokud vak prosakuje, nepoužívejte jej, protože mohla být narušena sterilita přípravku.

Léčivý přípravek má být před použitím vizuálně zkontrolován. Používejte pouze čiré roztoky bez částic.

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

Infuzní roztok přípravku Linezolid Kalceks je kompatibilní s následujícími roztoky:

- 5% infuzní roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml;
- 0,9% infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml;
- Ringerův infuzní roztok s natrium-laktátem (Hartmannův infuzní roztok).



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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/499/22-C

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

Datum první registrace: 22. 7. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 3. 2026