

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Kabi 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 2 mg linezolidu.

Jeden 300ml infuzní vak nebo lahev obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocné látky se známým účinkem: 300 ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 13,7 g glukózy a 114 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Freeflex vak: Izotonický, čirý, prakticky prostý částic, bezbarvý až žlutý roztok.

Kabipac lahev: Izotonický, čirý, prakticky prostý částic, bezbarvý až žlutý nebo světle nahnědlý roztok.

pH roztoku: 4,6–5,0

Osmolalita: 270–330 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Nozokomiální pneumonie

Komunitní pneumonie

Přípravek Linezolid Kabi je určen k léčbě komunitní získané pneumonie a nozokomiální pneumonie u dospělých, které jsou vyvolané grampozitivními bakteriemi se známou nebo předpokládanou citlivostí na léčivou látku. Při určování vhodnosti léčby přípravkem Linezolid Kabi je nutné zvážit výsledky mikrobiologických testů nebo informace o prevalenci rezistence k antibakteriálním látkám u grampozitivních bakterií (pro příslušné organismy viz bod 5.1).

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

Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (viz bod 4.4)

Přípravek Linezolid Kabi je určen k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání u dospělých **pouze** v případě, že bylo mikrobiologickými testy prokázáno, že infekce je způsobena grampozitivními bakteriemi s citlivostí na přípravek.

Linezolid nepůsobí proti infekcím vyvolaným gramnegativními patogeny. Linezolid má být podán pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání se známou nebo možnou souběžnou

infekcí gramnegativními organismy pouze tehdy, pokud není dostupná alternativní možnost léčby (viz bod 4.4). Za těchto okolností musí být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Léčba linezolidem má být zahájena pouze v nemocnici a po konzultaci s příslušným odborníkem, jako je mikrobiolog nebo infektolog.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Linezolid Kabi může být použit jako iniciační terapie.

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

Doporučené dávkování a délka léčby u dospělých:

Délka léčby závisí na patogenu, místě infekce a její závažnosti a na odpovědi pacienta na léčbu.

Následující doporučení odpovídají době trvání léčby použité v klinických studiích. U některých typů infekcí mohou být vhodné kratší léčebné režimy, ty však nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Maximální doba léčby je 28 dní. Bezpečnost a účinnost linezolidu pro dobu podávání delší než 28 dnů nebyla stanovena (viz bod 4.4).

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

Doporučené dávkování infuzního roztoku je následující:

<i>Infekce</i>	<i>Dávkování</i>	<i>Délka léčby</i>
Nozokomiální pneumonie	600 mg dvakrát denně	10–14 dnů
Komunitní pneumonie		
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	600 mg dvakrát denně	

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost linezolidu u dětí (ve věku < 18 let) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení 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 (tj. clearance kreatininu (CL_{CR}) <30 ml/min):

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

Protože se přibližně 30% dávky linezolidu odstraní během 3 hodin hemodialýzy, linezolid má být podáván dialyzovaným pacientům až po dialýze. Primární metabolity linezolidu jsou do jisté míry hemodialýzou odstraňovány, ale jejich koncentrace po dialýze je stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Z tohoto důvodu má být linezolid používán u dialyzovaných pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se zvláštní opatrností a pouze v případě, že 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, že očekávaný přínos léčby převáží možné riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Doporučená dávka linezolidu má být podána intravenózně dvakrát denně.

Cesta podání: intravenózní podání. Infuzní roztok má být aplikován v průběhu 30–120 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 stavy akutní zmatenosti.
- Pacienti užívající následující léky: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.4), tricyklická antidepresiva, agonisty serotoninového 5-HT₁ receptoru (triptany), přímo a nepřímo působící sympatomimetika (včetně adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrinu a fenypropanolaminu), vasopresivní látky (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 užívajících linezolid byla pozorována myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). U případů, kde je výsledek znám, hematologické parametry vzrostly po vysazení linezolidu k hodnotám před léčbou. Riziko výskytu těchto účinků zřejmě souvisí s délkou léčby. Starší pacienti léčení linezolidem mohou mít vyšší riziko rozvoje krevních dyskrasií v porovnání s mladšími pacienty.

Trombocytopenie se může vyskytnout mnohem častěji u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, bez ohledu na to, jestli jsou na dialýze či nikoli. 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; 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 přerušena, pokud není její pokračování považováno za absolutně nezbytné. V takovém případě je třeba nepřetržitě kontrolovat krevní obraz a nasadit adekvátní léčebné postupy.

U pacientů léčených linezolidem se navíc doporučuje týdně provádět kontrolu krevního obrazu (včetně hladiny hemoglobinu, 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 dnů hlášen zvýšený výskyt závažné anémie. Těmto pacientům bylo častěji zapotřebí podat krevní transfuzi. Případy anémie vyžadující krevní transfuzi byly rovněž hlášeny po uvedení léčivé látky na trh. Více případů se objevilo u pacientů léčených linezolidem déle než 28 dnů.

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

Rozdíly v mortalitě v klinické studii u pacientů s krevními infekcemi souvisejícími s katetrem vyvolanými grampozitivními mikroorganismy

V otevřené studii u pacientů léčených linezolidem s infekcemi spojenými s intravaskulárním katetrem byla patrná zvýšená mortalita ve srovnání s vankomycinem/dikloxacilinem/oxacilinem [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Hlavním faktorem ovlivňujícím poměr mortality byla výchozí grampozitivní infekce. Poměr mortality byl obdobný u pacientů s infekcemi vyvolanými čistě grampozitivními organismy (poměr pravděpodobnosti 0,96; 95% interval spolehlivosti: 0,58–1,59), avšak byl významně vyšší ($p=0,0162$) ve skupině léčené linezolidem u pacientů s infekcemi vyvolanými jinými patogeny nebo u pacientů bez iniciálně prokázaného patogenu (poměr pravděpodobností 2,48; 95% interval spolehlivosti: 1,38–4,46). Největší rozdíl byl pozorován v průběhu léčby a během 7 dnů následujících po ukončení podávání studovaného léčiva. Během studie více pacientů ve skupině léčené linezolidem získalo infekce vyvolané gramnegativním patogenem a více pacientů zemřelo v důsledku gramnegativní či polymikrobiální infekce. Z toho důvodu má být linezolid podán pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání se známou nebo možnou současnou infekcí 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 *Clostridioides difficile*, byly hlášeny v souvislosti s téměř všemi antibiotiky včetně linezolidu, v rozsahu od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Proto je důležité myslet na tuto diagnózu u pacientů se závažným průjmem, který vznikl během léčby linezolidem nebo po ní. V případě průjmu nebo kolitidy související prokazatelně s antibiotiky, nebo při podezření na ně, má být přerušena probíhající léčba antibakteriálními látkami včetně linezolidu a okamžitě zahájena vhodná léčebná opatření. Látky inhibující střevní peristaltiku jsou v tomto případě kontraindikovány.

Laktátová acidóza

Při podávání linezolidu byl hlášen výskyt laktátové acidózy. Pacienti, u kterých se během užívání linezolidu rozvinou známky a příznaky metabolické acidózy včetně opakující se nauzey a zvracení, bolesti břicha, nízké hladiny hydrogenuhličitanu nebo hyperventilace, musí být neprodleně lékařsky ošetřeni. Pokud se vyskytne laktátová acidóza, je třeba zvážit přínos pokračujícího podávání linezolidu vůči potenciálním rizikům.

Porucha mitochondriální funkce

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

Serotoninový syndrom

Byly hlášeny spontánní případy serotoninového syndromu, který se objevil v souvislosti se současným podáváním linezolidu a serotonergních látek včetně antidepresiv, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a opioidů (viz bod 4.5). Souběžné podávání linezolidu a serotonergních látek je proto kontraindikováno (viz bod 4.3), s výjimkou stavu, kdy je podávání obou látek nezbytné. V

těchto případech mají být pacienti pečlivě monitorováni z důvodu možnosti výskytu známek a příznaků serotoninového syndromu jako jsou kognitivní dysfunkce, hyperpyrexie, hyperreflexie a porucha koordinace. Pokud dojde k výskytu známek a příznaků serotoninového syndromu, lékaři mají zvážit přerušení podávání jedné nebo obou látek. Při přerušení souběžného podávání serotonergní látky se mohou vyskytnout příznaky z vysazení.

Hyponatrémie a SIADH

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

Periferní neuropatie a neuropatie optického nervu

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

Všichni pacienti mají být poučeni, že mají oznámit takové příznaky poruchy vidění, jako jsou změny zrakové ostroty, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo defekty zorného pole. V těchto případech se doporučuje okamžité vyšetření a v nutném případě 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 neuropatií může být zvýšeno, pokud je linezolid podáván pacientům souběžně léčeným nebo nedávno léčeným antituberkulózy k léčbě tuberkulózy.

Křeče

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

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO), nicméně v dávkách použitých k antibakteriální terapii nevykazuje antidepresivní účinek. K dispozici jsou jen velmi omezené údaje z interakčních studií a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům s 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).

Konzumace potravy bohaté na tyramin

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

Superinfekce

Účinky terapie linezolidem na běžnou mikroflóru nebyly dosud v klinických studiích hodnoceny. Užívání antibiotik může příležitostně vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Např. během klinických studií byla u přibližně 3 % pacientů užívajících doporučené dávky zaznamenána kandidóza související s tímto lékem. Pokud během terapie dojde k superinfekci, je třeba nasadit adekvátní opatření.

Zvláštní populace

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

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se linezolid doporučuje pouze v případě, že předpokládaný přínos převyší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha fertility

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

Klinické studie

Bezpečnost a účinnost linezolidu podávaného déle než 28 dnů nebyla stanovena.

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

Pomocné látky

Glukóza

V jednom ml roztoku je obsaženo 45,7 mg glukózy (tj. 13,7 g/300 ml). To má být bráno na zřetel u pacientů s diabetem mellitem nebo jinými stavy spojenými s intolerancí glukózy.

Sodík

V jednom ml roztoku je též obsaženo 0,38 mg sodíku (tj. 114 mg/300 ml), což odpovídá 0,02 % maximálního doporučeného denního příjmu (RDI) WHO, který činí 2 g sodíku pro dospělou osobu. Obsah sodíku má být brán v úvahu u pacientů s kontrolovanou sodíkovou dietou.

Roztok linezolidu pro infuzi může být dále připraven k podání s roztoky obsahujícími sodík (viz body 4.2, 6.2 a 6.6) a to má být zvaženo ve vztahu k celkovému obsahu sodíku ze všech zdrojů, které budou pacientům podávány.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy

Linezolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor monoaminoxidázy (MAO). K dispozici je jen velmi málo údajů z interakčních studií a o bezpečnosti linezolidu v případě podání pacientům se 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).

Potenciální interakce vedoucí ke zvýšení krevního tlaku

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

Potenciální serotonergní interakce

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

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

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

Souběžné podávání s potravinami s vysokým obsahem tyraminu

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

Léky metabolizované prostřednictvím cytochromu P450

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

Rifampicin

Účinek rifampicinu na farmakokinetiku linezolidu byl zkoumán ve studii se šestnácti zdravými dobrovolníky mužského pohlaví, kterým bylo podáváno 600 mg linezolidu dvakrát denně po dobu 2,5 dne spolu se 600 mg rifampicinu jednou denně po dobu 8 dnů a bez podání rifampicinu. Rifampicin snížil C_{max} a AUC linezolidu v průměru o 21 % [90% IS: 15, 27], respektive v průměru o 32 % [90% IS: 27, 37]. Mechanismus této interakce a její klinický význam není znám.

Warfarin

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání linezolidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka existuje. Linezolid se nemá užívat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, tj. pouze pokud předpokládaný přínos převyší možné riziko.

Kojení

Studie na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou pronikat do mateřského mléka. Proto se má kojení přerušit před podáním přípravku a během jeho užívání.

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 či symptomů poškození zraku (jak je popsáno v bodech 4.4 a 4.8) během léčby linezolidem a mají být poučeni, aby neřídili motorová vozidla nebo neobsluhovali stroje, pokud se tyto symptomy vyskytnou.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující tabulka poskytuje přehled nežádoucích účinků léku s frekvencí založenou na datech z klinických studií, během nichž více než 6000 dospělých pacientů dostávalo doporučené dávky linezolidu po dobu až 28 dnů.

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

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

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce s četností "není známo", protože skutečnou četnost nelze z dostupných údajů určit.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby linezolidem s následující četností: 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 orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, plísňové infekce	kolitida spojená s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy*, vaginitida		
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie*, anémie*	pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eosinofilie	sideroblastická anémie*	myelosuprese*,
Poruchy imunitního systému			anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy		hyponatrémie	laktátová acidóza*	
Psychiatrické poruchy	insomnie			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, změny chuti (kovová chuť), závratě	křeče*, periferní neuropatie*, hypestézie, parestézie		serotoninový syndrom**,
Poruchy oka		neuropatie optického nervu*, rozmazané vidění*	defekty zrakového pole*	optická neuritida*, ztráta zraku*, změny zrakové ostrosti*, změny barevného vidění*
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus		
Srdeční poruchy		arytmie (tachykardie)		
Cévní poruchy	hypertenze	tranzitorní ischemické ataky, flebitida, tromboflebitida		
Gastrointesti-nální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, lokalizovaná nebo celková bolest břicha, zácpa, dyspepsie	pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, zbarvení nebo porucha jazyka	zabarvení povrchu zubů	
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální funkční jaterní testy; zvýšení AST, ALT nebo alkalické fosfatázy	zvýšená hladina celkového bilirubinu		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	svědění, vyrážka	angioedém, kopřivka, bulózní dermatitida, dermatitida, pocení	toxické epidermální nekrolýza [#] , Stevensův-Johnsonův syndrom [#] , hypersenzitivní vaskulitida	alopecie

Poruchy ledvin a močových cest	zvýšená hladina dusíku močoviny (BUN)	renální selhání, polyuria, zvýšená hladina kreatininu		
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu		vulvovaginální potíže		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, lokalizovaná bolest	zimnice, únava, bolest v místě vpichu, zvýšená žízeň		
Vyšetření	<u>Biochemie</u> Zvýšení hladiny LDH, kreatinkinázy, lipázy, amylázy nebo glukózy po jídle. Snížení celkového proteinu, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšení nebo snížení hladin draslíku nebo hydrogenuhličitanu. <u>Hematologie</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eosinofilů. Pokles hemoglobinu, hematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.	<u>Biochemie</u> Zvýšená hladina sodíku nebo vápníku. Snížení hladiny glukózy po jídle. Zvýšení nebo snížení chloridů. <u>Hematologie</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Snížení počtu neutrofilů.		

* Viz bod 4.4** Viz body 4.3 a 4.5

Frekvence ADR odhadnutá pomocí "Pravidla 3"⁺ Viz níže

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

⁺ V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván nejvýše 28 dnů, byla anémie hlášena u 2,0 % pacientů. V klinickém programu použití ze součtu u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a souběžnými morbiditami se anémie rozvinula u 2,5 % pacientů (33/1326) při používání linezolidu po dobu ≤ 28 dnů, v porovnání s 12,3 % pacientů (53/430) léčenými po dobu >28 dnů. Podíl případů hlášených jako s přípravkem související závažná anémie a vyžadující transfuzi krve byl 9 % (3/33) u pacientů léčených ≤28 dní a 15 % (8/53) u pacientů léčených >28 dnů.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti získané z klinických studií u více než 500 dětských pacientů (od narození do 17 let) neodhalily žádné nové poznatky naznačující, že bezpečnostní profil linezolidu u dětských pacientů je jiný než u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41
Praha 10

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

4.9. Předávkování

Není známo specifické antidotum.

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

Doporučena je podpůrná léčba spolu s udržováním glomerulární filtrace. Přibližně 30 % z 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.

Příznaky toxicity u potkanů po dávce linezolidu 3000 mg/kg/den byly snížena aktivita a ataxie, zatímco u psů dávka 2000 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 antimikrobiálních látek, oxazolidinonů. In vitro působí proti aerobním a anaerobním grampozitivním mikroorganismům. Selektivně potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku. Linezolid se specificky váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabraňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nepostradatelnou součástí translačního procesu.

Postantibiotický efekt (PAE) linezolidu in vitro pro *Staphylococcus aureus* byl přibližně 2 hodiny. Pokud se měřil na zvířecích modelech, byl PAE in vivo 3,6 a 3,9 hodin pro *Staphylococcus aureus* a *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 ("breakpoints")

Hraniční hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) jsou uvedeny níže.

Klinické hraniční hodnoty MIC pro linezolid dle EUCAST (2022-01-01, verze 12.0)

	Citlivé	Rezistentní
<i>Bacillus</i> spp. kromě <i>B. anthracis</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Hraniční hodnoty nezávislé na druhu	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

*Necitlivé izoláty jsou vzácné nebo nebyly dosud hlášeny. Výsledek testu identifikace a mikrobiální citlivosti musí být u takového izolátu potvrzen a izolát musí být odeslán do referenční laboratoře.

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 je účinnost léčby nejistá vzhledem k místní prevalenci rezistence.

Kategorie
<u>Citlivé organismy</u> Grampozitivní aeroby: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koaguláza-negativní stafylokoky <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptokoky skupiny C Streptokoky skupiny G Grampozitivní anaeroby: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Rezistentní organismy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i>

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

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

Rezistence

Zkřížená rezistence

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

Rezistence k linezolidu je spojena s bodovými mutacemi genu kódujícího 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 je to spojeno s prodlouženou dobou léčby, přítomností protetických materiálů či 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 účinnost linezolidu (10 mg/kg, každých 8 hodin) byla porovnávána s vankomycinem (10–15 mg/kg, každých 6–24 hodin) při léčbě infekcí se suspektními nebo prokázanými grampozitivními rezistentními patogeny (zahrnující nozokomiální pneumonii, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, katetrovou bakteriemií, bakteriemií neznámého původu, a jiné infekce), u dětí od narození do 11 let. Léčebné výsledky při klinických testech u hodnocené populace byly 89,3 % (134/150) a 84,5 % (60/71) pro linezolid a vankomycin, v daném pořadí (95% interval spolehlivosti: 4,9; 14,6).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Linezolid obsahuje převážně (s)-linezolid, který je biologicky aktivní a metabolizuje se na neúčinné 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 absorpci dosahované u potahovaných tablet. Plazmatické hodnoty $C_{\max}$ a $C_{\min}$ linezolidu (průměr a směrodatná odchylka [SD]) v ustáleném stavu po intravenózním podání 600 mg dvakrát denně byly 15,1 [2,5] mg/l a 3,68 [2,68] mg/l. V jiné studii po perorálním podání 600 mg dvakrát denně do dosažení ustáleného stavu byly 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 ve slinách a potu k plazmě byl 1,2:1,0 a 0,55:1,00, v daném pořadí. Poměr v tekutině epitelální výstelky a alveolárních buňkách plic byl 4,5:1,0, případně 0,15:1,0, kdy se měření $C_{\max}$ uskutečnilo v ustáleném stavu. V malé studii u pacientů s ventrikulo-peritoneálním spojením (shuntem), zejména bez zánětu mozkových plen, byl po opakovaném podání při $C_{\max}$ poměr linezolidu v mozkomíšní tekutině 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 hydroxyetyl glycinu (PNU-142586). Hydroxyetyl glycin (PNU-142586) je hlavním lidským metabolitem a předpokládá se, že je vytvářen neenzymatickým procesem. Metabolit kyseliny aminoetoxyoctové (PNU-142300) se vyskytuje méně. Byly popsány i jiné, méně zastoupené inaktivní metabolity.

Eliminace

V ustáleném stavu 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 % a 3 % z každé dávky se objevuje ve formě metabolitu PNU-142586 a PNU-142300. Eliminační poločas linezolidu je v průměru 5–7 hod.

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.

Speciální populace

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 (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, nejvyšší plazmatické koncentrace dvou hlavních metabolitů po několika dnech podávání byly zhruba desetinásobkem hodnot u pacientů s normální funkcí ledvin. Nejvyšší plazmatické hladiny linezolidu se nezměnily.

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

Porucha funkce jater:

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 do 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 věku) svědčí o tom, že clearance linezolidu (podle kg tělesné hmotnosti) je větší u dětských pacientů než u dospělých, ale snižuje se se vzrůstajícím věkem.

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 obdobná jako u dospělých po dávce 600 mg. Z toho důvodu bude expozice dospívajících při dávkování 600 mg každých 12 hodin obdobná jako u dospělých užívajících stejnou dávku.

U dětských 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 mozkomíšním moku (CSF) po jednorázovém nebo opakovaném podávání linezolidu. Terapeutické koncentrace nebyly rovnoměrně dosažené nebo nepřetrvávaly rovnoměrně v CSF.

Proto se použití linezolidu v empirické léčbě dětských 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 ve 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 myši a potkanů neprokázaly žádný teratogenní vliv při vystavení hladině 4x vyšší nebo srovnatelné jako u lidí. Stejně koncentrace linezolidu vyvolaly maternální toxicitu myši a vztahovaly se ke zvýšené úmrtnosti embryí včetně úplné ztráty vrhu, snížení tělesné hmotnosti plodu a

exacerbace normální genetické predispozice na změny hrudní kosti u myši. U potkanů byla pozorována mírná toxicita pro samici při expozicích nižších, než jsou klinické expozice. Byla pozorována mírná fetální toxicita, která se projevovala snížením hmotnosti plodu, sníženou osifikací hrudních obratlů, sníženým přežíváním mláďat a mírným zpomalením vývoje. Při páření vykazovala stejná zvířata reverzibilní, na dávce závislé zvýšení pre-implantačních ztrát s odpovídajícím poklesem fertility. U králíků se objevily případy snížení tělesné hmotnosti plodu při toxicitě u matky (klinické příznaky, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeby potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06násobku 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.

Linezolid vyvolával reverzibilní myelosupresi u potkanů a psů.

U potkanů, kterým byl podáván linezolid perorálně po dobu 6 měsíců v dávce 80 mg/kg/den byla pozorována ireverzibilní, minimální až mírná axonální degenerace sedacího nervu; minimální degenerace sedacího nervu při této dávce byla rovněž 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 těžká 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.

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 glukózy
Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina citronová
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

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

Je známo, že linezolid infuzní roztok 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 s disodnou solí ceftriaxonu.

6.3. Doba použitelnosti

Před otevřením: 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C - 8 °C a 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevírání nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, je nutné použít přípravek okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchování jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Vak Freeflex: Uchovávejte v původním obalu (přebal a krabička), aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lahev KabiPac: Uchovávejte lahev v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5. Druh obalu a obsah balení

Přípravek Linezolid Kabi je balen v těchto obalech:

v jednorázovém, ihned použitelném, bezlatexovém infuzním vaku Freeflex z vícevrstvého polyolefinu, uzavřeném uvnitř přebalu z laminované folie (polyester/polypropylen hliníkový film).

nebo

v lahvích z nízkohustotního polyethylenu (lahve KabiPac) uzavřených víčkem s pryžovým diskem umožňujícím vstup jehly.

Jeden vak nebo lahev obsahuje 300 ml roztoku.

Velikosti balení:

Polyolefinový vak (vak Freeflex): 10, 30 nebo 50 infuzních vaků

Polyethylenové lahve (lahve KabiPac): 10, 30 nebo 50 lahví (balených po jedné v krabičce)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Vaky Freeflex:

Odstraňte obal až ve chvíli, kdy budete připraveni k použití přípravku, a poté pevným stlačením vaku zkontrolujte, zda roztok nevytéká. Vytéká-li roztok, nepoužívejte jej, jeho sterilita může být narušena. Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte, použit smí být pouze čirý roztok bez částic. Nepoužívejte vaky v sériovém propojení. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Žádné zvláštní podmínky pro likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Částečně použitý vak znovu nepřipojujte.

Lahve KabiPac:

Těsně před použitím vyjměte lahev z krabičky. Roztok musí být před použitím vizuálně zkontrolován. Smí být použit pouze čirý roztok bez přítomnosti částic. Nepoužívejte tyto lahve v sériovém propojení. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Částečně použité lahve znovu nepřipojujte.

Přípravek Linezolid Kabi je kompatibilní s následujícími roztoky:

- glukóza 50 mg/ml (5%) intravenózní infuze,
- chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) intravenózní infuze,
- Ringer-laktátový injekční roztok (Hartmannův injekční roztok).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s. r. o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/340/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 2. 2024