

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Accord 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg linezolidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,82 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, oválného tvaru o délce 18,5 mm a šířce 9,5 mm, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým "EQ1" na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nozokomiální pneumonie

Komunitní pneumonie

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

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

Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (viz bod 4.4)

Linezolid Accord je určen k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání **pouze** v případě, že bylo mikrobiologickými testy prokázáno, že infekce je způsobena citlivými grampozitivními bakteriemi.

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu lze zahájit linezolidem ve formě infuze, potahovaných tablet nebo perorální suspenze. Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou, mohou být převedeni na některou z perorálních forem,

jakmile je to klinicky indikováno. V takových případech není nutné měnit dávku, protože perorálně podaný linezolid má téměř 100% biologickou dostupnost.

Doporučené dávkování a trvání léčby u dospělých:

Trvání léčby závisí na patogenu, místě infekce a její závažnosti a na 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 a tablet/granulí pro perorální suspenzi je následující:

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

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost linezolidu u dětí (ve věku < 18 let) nebyla stanovena. Současná dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nicméně žádné doporučení týkající se dávkování nelze stanovit.

Starší pacienti:

Není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin:

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

Těžká porucha funkce ledvin (tj. $CL_{CR} < 30$ 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 tehdy, když předpokládaný přínos převýší možné riziko.

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

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

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

Porucha funkce jater:

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

Způsob podání

Doporučená dávka linezolidu se podává perorálně dvakrát denně.

Cesta podání: perorální podání.

Potahované tablety lze užívat nezávisle na jídle. Tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou vody.

4.3 Kontraindikace

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

Linezolid Accord nesmí být podáván pacientům, kteří užívají jakékoli přípravky inhibující monoaminooxidázu A nebo B (např. fenelzin, isokarboxazid, selegilin, moklobemid) a dva týdny po užití takových přípravků.

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

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

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

Linezolid obsahuje sójový lecitin, který může obsahovat arašídový protein. Monografie PhEur neobsahuje test na zbytkový protein.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

U pacientů, kteří dostávali linezolid, byla pozorována myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). U případů, kde je výsledek znám, hematologické parametry vzrostly po vysazení linezolidu k hodnotám před léčbou. Zdá se, že riziko výskytu těchto účinků je úměrné době léčby. Rizika krevní dyskrasie mohou být větší u starších pacientů než u mladších.

Trombocytopenie se může vyskytnout mnohem častěji u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, ať na dialýze nebo bez ní, a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu u pacientů, kteří: již mají anémii, granulocytopenii nebo trombocytopenii; užívají současně léky, které mohou snižovat hladinu hemoglobinu, zhoršovat krevní obraz nebo nepříznivě ovlivňovat množství trombocytů nebo jejich funkci, mají těžkou poruchu funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater; jsou léčeni déle než 10-14 dní. Těmto pacientům má být linezolid podáván pouze tehdy, pokud je možné pečlivé monitorování hladin hemoglobinu, krevního obrazu a počtu trombocytů.

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

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

Ve studiích "compassionate use" (podání v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů) 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 dní. U většiny pacientů se po vysazení léčby anémie plně či částečně znormalizovala s nebo bez léčby anémie.

Rozdíly v mortalitě v klinické studii u pacientů s grampozitivními infekcemi v krevním řečišti souvisejícími se zavedením katetru

V otevřené studii u těžce nemocných pacientů léčených linezolidem s infekcemi spojenými s intravaskulárním katetrem byla patrna zvýšená mortalita ve srovnání s vankomycinem/dikloxacilinem/oxacillinem [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Hlavním faktorem ovlivňujícím výskyt mortality byla výchozí grampozitivní infekce. Výskyt mortality byl obdobný u pacientů s infekcemi vyvolanými čistě grampozitivními organismy (poměr rizik 0,96; 95% interval spolehlivosti: 0,58-1,59), avšak byl významně vyšší ($p=0,0162$) v rameni s linezolidem u pacientů s infekcemi vyvolanými jinými patogeny nebo u pacientů, u nichž nebyl prokázán kauzální infekční patogen (poměr rizik 2,48; 95% interval spolehlivosti: 1,38-4,46). Největší rozdíl byl pozorován v průběhu léčby a během 7 dnů následujících po ukončení podávání hodnoceného léčiva. Během studie byla v rameni s linezolidem prokázána infekce vyvolaná gramnegativním patogenem u více pacientů a více pacientů zemřelo v důsledku gramnegativní či polymikrobiální infekce. Z toho důvodu má být linezolid podán pacientům s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání se známou nebo možnou současnou infekcí gramnegativními organismy pouze, pokud nejsou alternativní volby léčby dostupné (viz bod 4.1). V těchto případech musí být současně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Průjem a kolitida související s antibiotiky

Průjem a kolitida související s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu vyvolávaného bakterií *Clostridium difficile*, byly hlášeny v souvislosti s téměř všemi antibiotiky včetně linezolidu. Jejich závažnost se může různit od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Tuto diagnózu je proto důležité zvážit u pacientů, u kterých se objeví těžký průjem během používání linezolidu nebo po něm. V případě podezření na průjem či kolitidu souvisejícími s antibiotiky nebo jejich potvrzení je třeba probíhající léčbu antibakteriálními přípravky včetně linezolidu vysadit a ihned zahájit vhodná léčebná opatření. V tomto případě jsou kontraindikovány přípravky inhibující peristaltiku.

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 nebo zvracení, bolesti břicha, nízké hladiny hydrogenuhličitanu nebo hyperventilace, musí být neprodleně lékařsky ošetřeni. Dojde-li k laktátové acidóze, je třeba zvážit přínos pokračující léčby linezolidem v porovnání s možnými riziky.

Mitochondriální dysfunkce

Linezolid inhibuje syntézu mitochondriálních proteinů. V důsledku toho může docházet k nežádoucím účinkům jako laktátové acidóze, anemii nebo neuropatii (optické i periferní). Tyto příhody bývají častější, je-li léčivý přípravek používán déle než 28 dní.

Serotoninový syndrom

Byl hlášen také spontánní výskyt případů serotoninového syndromu při souběžném podávání linezolidu a serotonergních přípravků, včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a opioidů (viz bod 4.5). Proto je souběžné podávání linezolidu a serotonergních přípravků kontraindikováno (viz bod 4.3) kromě případů, kdy je podávání linezolidu souběžně se serotonergními přípravky naprosto nezbytné. V takových případech mají být pacienti bedlivě pozorováni, zda se u nich neprojeví známky a příznaky serotoninového syndromu, jako např. poruchy kognitivních funkcí, hyperpyrexie, hyperreflexie nebo porucha koordinace. Pokud se takové známky nebo příznaky objeví, mají lékaři zvážit vysazení jednoho nebo i obou přípravků. Po vysazení souběžně podávaného serotonergního přípravku se mohou vyskytnout příznaky z vysazení.

Rhabdomyolýza

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

Hyponatrémie a SIADH

U některých pacientů léčených linezolidem byla zjištěna hyponatrémie a/nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny sodíku v séru u pacientů s rizikem hyponatrémie, jako jsou starší pacienti nebo pacienti, kteří užívají léčivé přípravky, které mohou snižovat hladiny sodíku v krvi (např. thiazidová diuretika, jako je hydrochlorothiazid).

Periferní neuropatie a optická neuropatie

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

Všem pacientům musí být doporučeno, aby oznámili takové příznaky poruchy zraku, jako jsou změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V těchto případech se doporučuje okamžité vyšetření a v nutném případě odeslání k oftalmologovi. Pokud jakýkoliv pacient užívá linezolid déle než doporučených 28 dní, musí být pravidelně kontrolovány jeho zrakové funkce.

Pokud se objeví periferní nebo optická neuropatie, další podávání linezolidu musí být posouzeno vůči potenciálnímu riziku.

Zvýšené riziko neuropatie může nastat i u pacientů užívajících linezolid léčených současně nebo v nedávné době antituberkulotiky.

Konvulze

Byly hlášeny případy výskytu konvulzí u pacientů léčených linezolidem. Většina těchto pacientů měla epileptické záchvaty v anamnéze nebo u nich bylo hlášeno riziko epileptických záchvatů. Pacienti mají být poučeni o nutnosti informovat svého lékaře, pokud měli v minulosti epileptické 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 se stavy, které by je mohly vystavit riziku plynoucímu z inhibice MAO, nebo se současnou medikací, která by je mohla vystavit témuž riziku. Proto se použití linezolidu za těchto okolností nedoporučuje, pokud není možné pečlivé sledování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.5).

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin

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

Superinfekce

Účinky linezolidu na normální střevní mikroflóru nebyly v klinických studiích hodnoceny.

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

Zvláštní populace

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

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

Porucha fertility

Linezolid reverzibilně snižuje fertilitu a indukuje abnormální morfologii spermií u dospělých samců potkanů při hladinách expozice přibližně stejných, jaké jsou očekávány u lidí. Nejsou známy možné účinky linezolidu na reprodukční systém u mužů (viz bod 5.3).

Klinická hodnocení

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

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy

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

Potenciální interakce vedoucí ke zvýšení krevního tlaku

U zdravých dobrovolníků s normálním krevním tlakem vyvolával linezolid další zvýšení krevního tlaku způsobené pseudoefedrinem nebo fenylpropanolamin-hydrochloridem. Současné podání linezolidu s pseudoefedrinem nebo fenylpropanolaminem vyvolalo průměrné zvýšení systolického krevního tlaku řádově o 30-40 mmHg, v porovnání s nárůstem o 11-15 mmHg u samotného linezolidu, 14-18 mmHg u pseudoefedrinu nebo fenylpropanolaminu a 8-11 mmHg u placeba. Obdobné studie u hypertenzních pacientů 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 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 užívajících linezolid a dextromethorfan nebyly pozorovány projevy serotoninového syndromu (zmatenost, delirium, neklid, třes, zrudnutí, pocení a hyperpyrexie).

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

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

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin

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

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

Linezolid se znatelně nemetabolizuje 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 neočekávají lékové interakce mezi léky metabolizovanými CYP 450 a linezolidem.

Rifampicin

Účinek rifampicinu na farmakokinetické parametry linezolidu byl hodnocen u šestnácti zdravých dobrovolníků mužského pohlaví, kterým bylo dvakrát denně po dobu 2,5 dne podáváno 600 mg linezolidu. Část dostávala po dobu 8 dnů ještě 600 mg rifampicinu denně, část rifampicin nedostávala vůbec. Rifampicin snížil hodnotu C_{max} a AUC u linezolidu v průměru o 21 % [interval spolehlivosti 90%: 15, 27], resp. v průměru o 32 % [interval spolehlivosti 90% 27, 37]. Mechanismus této interakce ani její klinický význam nejsou známy.

Warfarin

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití linezolidu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Existuje potenciální riziko pro člověka.

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

Kojení

Údaje z pokusů na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity můžou přecházet do mateřského mléka, a proto musí být kojení před a v průběhu léčby přerušeno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech způsoboval linezolid pokles fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni na možnost výskytu závratí nebo příznaků poruchy zraku (jak je popsáno v bodech 4.4. a 4.8) během léčby linezolidem a má jim být doporučeno neřídit motorová vozidla nebo neobsluhovat stroje, pokud se tyto příznaky vyskytnou.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka poskytuje seznam nežádoucích účinků s četností založenou na údajích z klinických studií, do kterých bylo zařazeno více než 6000 dospělých pacientů, kteří dostávali doporučené dávky linezolidu po dobu až 28 dnů.

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení. Přibližně 3 % pacientů přerušila léčbu kvůli výskytu nežádoucích účinků.

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

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

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

Infekce a infestace	kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, mykotické infekce	kolitida související s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy*, vaginitida			
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie*, anémie* ⁺	pancytopenie*, leukopenie*, neutropenie, eozinofilie	sideroblastická anémie*		myelosuprese*
Poruchy imunitního systému			anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy		hyponatrémie	laktátová acidóza*		
Psychiatrické poruchy	insomnie				
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, změny chuti (kovová pachuť), závrať	konvulze*, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie			serotoninový syndrom**
Poruchy oka		optická neuropatie*, rozmazané vidění*	změny v zorném poli*		optická neuritida*, ztráta vidění*, změny zrakové ostrosti*, změny barevného vidění*
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus			
Srdeční poruchy		arytmie (tachykardie)			
Cévní poruchy	hypertenze	tranzitorní ischemické ataky, flebitida, tromboflebitida			

Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, lokalizovaná nebo difuzní bolest břicha, zácpa, dyspepsie	pankreatitida, gastritida, břišní distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, změna barvy jazyka nebo porucha jazyka	změna zbarvení zubů		
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální jaterní testy, zvýšené hodnoty AST, ALT nebo alkalické fosfatázy	zvýšená hodnota celkového bilirubinu			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus, vyrážka	angioedém, urtikarie, dermatitida, bulózní dermatitida, diaforéza	toxická epidermální nekrolýza*, Stevensův-Johnsonův syndrom#, hypersenzitivita, vaskulitida		alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			rhabdomyolýza *		
Poruchy ledvin a močových cest	zvýšená hodnota močoviny v krvi (BUN)	selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu, polyurie			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		vulvovaginální porucha			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, lokalizovaná bolest	zimnice, únava, zvýšená žížeň			
Vyšetření	<u>Biochemické:</u> Zvýšení hladiny LDH, kreatinkinázy, lipázy, amylázy nebo	<u>Biochemické:</u> Zvýšená hladina sodíku nebo vápníku. Snížení postprandiální			

	postprandiální glukózy. Snížení celkové bílkoviny, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšení nebo snížení draslíku nebo hydrogenuhlíči- tu. <u>Hematologické:</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eozinofilů. Pokles hemoglobinu, hematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.	glukózy. Zvýšení nebo snížení chloridu. <u>Hematologic- ké:</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Pokles počtu neutrofilů.			
--	---	--	--	--	--

* Viz bod 4.4

** Viz body 4.3 a 4.5

Nežádoucí účinek očekávaný podle „pravidla tři“

+ Viz níže

Následující nežádoucí účinky byly ve vzácných případech hodnoceny jako závažné: lokalizovaná bolest břicha, tranzitorní ischemická ataka a hypertenze.

+ V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván nejvýše 28 dnů, byla anémie hlášena u 2,0 % pacientů. V klinickém programu podání v rámci zvláštní léčby z humanitních důvodů („compassionate use“) u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a komorbiditami se anémie rozvinula u 2,5 % pacientů (33/1326) při používání linezolidu po dobu ≤ 28 dnů, oproti 12,3 % pacientů (53/430) léčených po dobu delší než 28 dnů. Poměr 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 založených na více než 500 pediatrických pacientech (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 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 žádné případy předávkování. Přesto může být užitečná následující informace: Doporučena je podpůrná léčba spolu s udržováním glomerulární filtrace. Přibližně 30 % z dávky linezolidu se odstraní po tříhodinové dialýze, 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 3000 mg/kg/den byly snižená aktivita a ataxie, zatímco u psů dávka 2000 mg/kg/den vyvolala zvracení a třes.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antibakteriální léčiva. ATC kód: J01XX08

Všeobecné vlastnosti

Linezolid je syntetická antibakteriální látka, která patří do nové třídy antibiotik, oxazolidinonů. In vitro působí proti aerobním grampozitivním bakteriím a anaerobním mikroorganismům. Selektivně inhibuje 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* resp. *Streptococcus pneumoniae*. Ve studiích na zvířatech byla klíčovým farmakodynamickým parametrem 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

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v čase, proto je nutné získat místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Nezbytný je požadavek odborného doporučení v případech, kdy účinnost léčby je, vzhledem k místní prevalenci rezistence, nejistá.

Kategorie
<u>Citlivé organismy</u> Grampozitivní aeroby: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * 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 spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</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 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, 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, která by vedla ke kontrole infekce.

Informace z klinických studií

Studie u pediatrické populace:

V otevřené studii byla účinnost linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodin) porovnávána s vankomycinem (10-15 mg/kg každých 6-24 hodin) při léčbě infekcí způsobených suspektními nebo prokázanými rezistentními grampozitivními patogeny (včetně nozokomiální pneumonie, komplikované infekce kůže a kožních struktur, bakteriémie související s katetrem, bakteriémie neznámého původu a dalších infekcí) u dětí od narození do 11 let. Klinická úspěšnost léčby v klinicky hodnotitelné populaci byla 89,3 % (134/150) a 84,5 % (60/71) pro linezolid a vankomycin, v daném pořadí (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linezolid Accord 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 dvou 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) v rovnovážném stavu po intravenózní dávce 600 mg dvakrát denně byly 15,1 [2,5] mg/l a 3,68 [2,68] mg/l.

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin:

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

U 24 pacientů s těžkou renální insuficiencí, z nichž 21 bylo pravidelně hemodialyzováno, byly nejvyšší plazmatické koncentrace dvou hlavních metabolitů po několika dnech podávání přibližně 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 omezená bezpečnostní data (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater:

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

Pediatrická populace (do 18 let věku):

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

U dětí od 1 týdne do 12 let vede podání dávky 10 mg/kg každých 8 hodin 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, užívající denní dávku 10 mg/kg každých 8 hodin, největší systémovou expozici v prvním dnu po narození. Nicméně se s tímto dávkovacím režimem neočekává nadměrná akumulace během prvního týdne života, neboť clearance rapidně vzrůstá během tohoto období.

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

U pediatrických pacientů s ventrikulo-peritoneálním shuntem, kterým byl podán linezolid 10 mg/kg každých 12 nebo 8 hodin, byly pozorovány různé koncentrace linezolidu v mozkomíšním moku (CSF) po jednorázovém nebo opakovaném podávání linezolidu. V mozkomíšním moku nebyly konzistentně dosaženy nebo udržovány terapeutické koncentrace. Proto se nedoporučuje použití linezolidu k empirické léčbě pediatrických pacientů s infekcí centrálního nervového systému.

Starší pacienti:

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

Ženy:

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

5.3 Předklinické údaje ve vztahující se k bezpečnosti

Linezolid snižuje fertilitu a reprodukční schopnost potkaních samců při vystavení přibližně stejným expozičním hladinám, jaké jsou u člověka. U pohlavně zralých zvířat byly tyto účinky reverzibilní. Tyto účinky však nebyly reverzibilní u mladých zvířat léčených linezolidem téměř po celou dobu jejich pohlavního dospívání. Byla pozorována abnormální morfologie spermatu ve varlatech dospělých potkaních samců a hypertrofie buněk epitelu a hyperplazie v nadvarlatech. Linezolid pravděpodobně ovlivňuje zrání potkaních spermatozoí. Podávání testosteronu nemělo 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 expozičním hladinám 4x vyšším nebo ekvivalentním hladinám u člověka. Stejně koncentrace linezolidu působily toxicky na březí samice myší 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 myší. 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 sterneber, sníženým přežíváním mláďat a mírným zpomalením vývoje. Při páření vykazovala stejná zvířata reverzibilní, na dávce závislé zvýšení předimplantačních ztrát s odpovídajícím poklesem fertility. U králíků se objevily případy snížení tělesné hmotnosti plodu při toxicitě u matky (klinické příznaky, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeby potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06násobku v porovnání s expozicemi očekávanými u člověka na základě AUC. Je známo, že tento živočišný druh je citlivý na účinky antibiotik.

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

Linezolid působil reverzibilní myelosupresi u potkanů a psů.

U potkanů, kterým byl podáván linezolid perorálně po dobu 6 měsíců v dávce 80 mg/kg/den byla pozorována ireverzibilní, minimální až mírná axonální degenerace sedacího nervu. Minimální degenerace sedacího nervu při této dávce byla rovněž 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 6měsíčním podávání, ale přímý vztah k léku byl nejednoznačný z důvodu akutní povahy nálezu a jeho asymetrického rozložení. Pozorovaná degenerace očního nervu byla mikroskopicky srovnatelná se spontánní unilaterální degenerací očního nervu u starších potkanů a může se jednat o zhoršení změn bazálního stavu.

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě rizik zmiňovaných v jiných bodech tohoto Souhrnu údajů o přípravku. Studie kancerogenity a onkogenicity nebyly prováděny vzhledem ke krátké době podávání a nepřítomnosti genotoxicity ve standardní sérii studií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrystallická celulóza

částečně substituovaná hyprolóza

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

mastek

sójový lecithin

xanthanová klovatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření: 90 dnů pro přípravek balený v HDPE lahvičce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Linezolid Accord 600 mg potahované tablety je dostupný v Al-Al blistrech vložených v krabičce nebo je dostupný v HDPE lahvičce.

HDPE lahvičky jsou opatřeny bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem (s přitavenou těsnicí fólií) a obsahují vysoušedlo.

Jedno balení Al-Al blistrů obsahuje 1, 10, 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet.

Jedna HDPE lahvička obsahuje 10, 30 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

15/561/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 8. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 2. 2025