

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Krka 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg linezolidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá, oválná, mírně bikonvexní potahovaná tableta. Rozměr tablety: 18 × 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nozokomiální pneumonie

Komunitní pneumonie

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

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

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

Přípravek Linezolid Krka je indikován u dospělých k léčbě komplikované infekce kůže a měkkých tkání 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, pokud nejsou dostupné alternativní možnosti léčby (viz bod 4.4). Za těchto okolností musí být souběžně 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 Krka může být použit jako zahajovací léčba. Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou, mohou být převedeni na perorální formu, jakmile je to klinicky indikováno. V takových případech není nutné měnit dávku, protože perorálně podaný linezolid má téměř 100% biologickou dostupnost.

Doporučené dávkování a délka trvání léčby u dospělých:

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

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

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

U infekcí spojených se souběžnou bakteriemií není nutné zvýšení doporučeného dávkování nebo prodloužení doby trvání léčby.

Doporučená dávka pro potahované tablety je následující:

Infekce	Dávkování	Délka 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 (< 18 let věku) nebyla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nicméně žádné doporučení týkající se dávkování nelze stanovit.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tzn. $CL_{CR} < 30$ ml/min):

Není nutná žádná úprava dávkování. Vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozic (až desetinásobek) dvěma primárními metabolitům linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, má být linezolid používán se zvláštní opatrností a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší 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 jsou stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo mírnou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater:

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

Způsob podání

Doporučená dávka linezolidu má být podána perorálně dvakrát denně.

Cesta podání: Perorální podání.

Potahované tablety se užívají nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

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

Linezolid nemá být podáván pacientům, kteří užívají jakýkoli přípravek inhibující monoaminoxidázu A nebo B (např. fenelzin, isokarboxazid, selegilin, moklobemid) a dva týdny po užití jakéhokoli takového přípravku.

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

- Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, feochromocytomem, karcinoidem, tyreotoxikózou, bipolární poruchou, schizoafektivní poruchou a s akutními stavy zmatenosti.

- Pacienti užívající některý z následujících léků: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.4), tricyklická antidepresiva, agonisty serotoninových 5-HT₁ receptorů (triptany), přímo a nepřímo působící sympatomimetika (včetně adrenergických bronchodilatancií, pseudoefedrinu a fenylypropanolaminu), vazopresiva (např. epinefrin, norepinefrin), dopaminergní látky (např. dopamin, dobutamin), pethidin nebo buspiron.

Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že linezolid a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka, a 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, 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. Riziko krevní dyskrázie může být větší u starších pacientů léčených linezolidem než u pacientů 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 souběžně léky, které mohou snižovat hladinu hemoglobinu, snižovat 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. Tito

pacienti smí být léčeni linezolidem 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 intenzivně kontrolovat krevní obraz.

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

Ve studiích „podávání ze soucitu“ (compassionate use) byl u pacientů používajících linezolid po dobu delší než maximálně 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 přípravku na trh. Více případů se objevilo u pacientů léčených linezolidem déle než 28 dnů.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy sideroblastické anémie. U případů, kde byl znám čas jejího nástupu, byla většina pacientů léčena linezolidem déle než 28 dní. U většiny pacientů se po vysazení léčby linezolidem anémie plně či částečně znormalizovala s nebo bez léčby anémie.

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

V otevřené studii u pacientů léčených linezolidem se závažnými infekcemi spojenými s intravaskulárním katetrem byla pozorována zvýšená mortalita ve srovnání s vankomycinem/dikloxacilem/oxacilem [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 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 souběžnou infekcí gramnegativními organismy pouze, pokud nejsou alternativní volby léčby dostupné (viz bod 4.1). V těchto případech musí být souběžně zahájena léčba proti gramnegativním organismům.

Průjem a kolitida související s antibiotiky

Průjem a kolitida související s antibiotiky, včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu vyvolaného bakterií *Clostridium difficile*, byly hlášeny při podávání téměř všech antibiotik včetně linezolidu. Jejich závažnost se může různit od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Tuto diagnózu je proto důležité zvážit u pacientů, kteří trpí těžkým průjmem během užívání linezolidu nebo po něm. V případě podezření na průjem či kolitidu související s antibiotiky nebo jejich potvrzení je třeba probíhající léčbu antibakteriálními přípravky včetně linezolidu vysadit a ihned zahájit vhodná léčebná opatření. V tomto případě jsou 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 a zvracení, bolesti břicha, nízké hladiny hydrogenuhličitanu nebo hyperventilace, musí být neprodleně lékařsky ošetřeni. Dojde-li k laktátové acidóze, je třeba zvážit přínos další léčby linezolidem v porovnání s možnými riziky.

Porucha mitochondriální funkce

Linezolid inhibuje syntézu mitochondriálního proteinu. V důsledku toho může docházet k nežádoucím účinkům jako laktátová acidóza, anémie nebo neuropatie (optického nervu i periferní). Tyto příhody bývají častější, je-li léčivý přípravek používán déle než 28 dní.

Serotoninový syndrom

Byla hlášena spontánní hlášení výskytu serotoninového syndromu při souběžném používání linezolidu a serotoninergních přípravků, včetně antidepresiv jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a opioidů (viz bod 4.5). Proto je souběžné podávání linezolidu a serotoninergních přípravků kontraindikováno (viz bod 4.3) kromě případů, kdy je podávání linezolidu souběžně se serotoninergními přípravky naprosto nezbytné.

V takových případech musejí být pacienti pečlivě sledováni, 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, musí lékař zvážit vysazení jednoho nebo i obou přípravků. Po vysazení souběžně podávaného serotoninergního 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 užívající léky, které mohou snižovat hladinu sodíku v krvi (např. thiazidová diuretika, jako je hydrochlorothiazid), se doporučuje pravidelně monitorovat hladiny sodíku v krvi.

Periferní neuropatie a neuropatie optického nervu

U pacientů léčených linezolidem byla hlášena periferní neuropatie a 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.

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

Pokud se objeví periferní neuropatie nebo neuropatie optického nervu, další podávání přípravku Linezolid Krka musí být posouzeno vůči potenciálnímu riziku.

Riziko neuropatií může být zvýšeno, pokud se linezolid používá u pacientů souběžně užívajících nebo nedávno užívajících antimykobakteriální léčiva k léčbě tuberkulózy.

Křeče

Byly hlášeny případy výskytu křečí u pacientů léčených přípravkem Linezolid Krka. 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 se 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 požívat velké množství potravin bohatých na tyramin (viz bod 4.5).

Superinfekce

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být linezolid používán s velkou opatrností a pouze za předpokladu, že 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 očekávaný 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 expozičních hladinách přibližně stejných, jaké jsou očekávány u lidí. Možné účinky linezolidu na mužský reprodukční systém nejsou známy (viz bod 5.3).

Klinické studie

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

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

Přípravek Linezolid Krka obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku 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 jsou jen velmi omezené údaje 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. Souběžné 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 pacientů s hypertenzí nebyly provedeny. K dosažení požadované odezvy u léků s vasopresivním účinkem (včetně dopaminergních látek) se doporučuje pečlivá titrace dávek, pokud jsou podávány souběžně s linezolidem.

Potenciální serotonergní interakce

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

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

Během klinického použití linezolidu se serotonergními látkami, včetně antidepresiv jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a s opioidy, byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Přestože je jejich souběžné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3), 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 jedinců, kteří dostávali souběžně linezolid a méně než 100 mg tyraminu, nebyla pozorována signifikantní presorická odpověď. To naznačuje, že je pouze nutné se vyhnout souběžné konzumaci nadměrného množství potravin a nápojů s vysokým obsahem tyraminu (např. vyzrálé sýry, kvasnicové extrakty, nedestilované alkoholické nápoje a fermentované produkty ze sójových bobů, jako je sójová omáčka).

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

Linezolid není 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 CYP 450 indukovanými léky a linezolidem.

Rifampicin

Účinek rifampicinu na farmakokinetiku linezolidu byl studován na šestnácti zdravých dospělých dobrovolnících 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 linezolidu v průměru o 21 % [90% interval spolehlivosti, 15,27], resp. v průměru o 32 % [90% interval spolehlivosti, 27,37]. Mechanismus této interakce ani její klinický význam nejsou známy.

Warfarin

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že linezolid způsobuje 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 postižení zraku (viz body 4.4 a 4.8) během léčby linezolidem a má jim být doporučeno neřídít dopravní prostředky nebo neobsluhovat stroje, pokud se některý z těchto příznaků objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce je uveden přehled nežádoucích účinků s četností založenou na údajích (bez ohledu na příčinu) z klinických studií, v nichž víc než 6 000 dospělých pacientů dostávalo doporučené dávky linezolidu až po dobu 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 souvisejících s přípravkem zhruba 3 % pacientů přerušily léčbu.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou zahrnuty v tabulce s kategorií četnosti „není známo“, protože skutečnou četnost z dostupných údajů nelze 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)

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	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		hyponatremie	laktátová acidóza*	
Psychiatrické poruchy	insomnie			

Poruchy nervového systému	bolest hlavy, dysgeuzie (kovová chuť), závrať	křeče*, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie		serotoninový syndrom**,
Poruchy oka		neuropatie optického nervu*, rozmazané vidění*	defekt zorného pole*	optická neuritida*, ztráta zraku*, změny zrakové ostrosti*, změny barevného vidění*
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		
Srdeční poruchy		arytmie (tachykardie)		
Cévní poruchy	hypertenze	transitorní ischemické ataky, flebitida, tromboflebitida		
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, lokalizovaná nebo generalizovaná bolest břicha, zácpa, dyspepsie	pankreatitida, gastritida, břišní distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, změna barvy jazyka nebo porucha jazyka	povrchové zabarvení zubů	
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální výsledky jaterních testů, zvýšené hladiny AST, ALT nebo alkalické fosfatázy	zvýšená hladina celkového bilirubinu		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	svědění, vyrážka	angioedém, kopřivka, dermatitida, bulózní dermatitida, diaforéza	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, hypersensitivní vaskulitida	alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rhabdomyolýza*	
Poruchy ledvin a močových cest	zvýšená hodnota močoviny v krvi	selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu, polyurie		

Poruchy reprodukčního systému a prsu		vulvovaginální onemocnění		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka, lokalizovaná bolest	třesavka, únava, bolest v místě vpichu, zvýšený pocit žízně		
Vyšetření	<u>Biochemické</u> Zvýšení hladiny LDH, kreatinkinázy, lipázy, amylázy nebo postprandiální glykemie. Snížení hladiny celkové bílkoviny, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšení nebo snížení hladin draslíku nebo hydrogenuhličitanu. <u>Hematologické</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eozinofilů. Snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.	<u>Biochemické</u> Zvýšená hladina sodíku nebo vápníku. Snížení postprandiální glykemie. Zvýšení nebo snížení hladiny chloridů. <u>Hematologické</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Snížení počtu neutrofilů.		

*Viz bod 4.4.

**Viz body 4.3 a 4.5.

Nežádoucí účinek očekávaný dle „pravidla tří“

† Viz níže

Následující nežádoucí účinky linezolidu byly ve vzácných případech hodnoceny jako závažné: lokalizovaná bolest břicha, přechodné 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 soucitu (compassionate use) u pacientů se život ohrožujícími infekcemi a komorbiditami se anémie rozvinula u 2,5 % pacientů (33/1 326) při používání linezolidu po dobu ≤ 28 dnů oproti 12,3 % pacientů (53/430) léčených po dobu delší než 28 dnů. Podíl případů hlášených jako s přípravkem související závažná anémie vyžadující transfuzi krve byl 9 % (3/33) u pacientů léčených ≤ 28 dní a 15 % (8/53) u pacientů léčených déle než 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 hemodialýze, ale nejsou dostupné údaje o odstraňování linezolidu peritoneální dialýzou nebo hemoperfuzí. Dva primární metabolity linezolidu jsou též do jisté míry odstranitelné hemodialýzou.

Známky toxicity u potkanů po dávce linezolidu 3 000 mg/kg/den byly snížená 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: Jiná antibakteriální léčiva; ATC kód: J01XX08.

Mechanismus účinku

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 bílkovin jedinečným mechanismem účinku. Linezolid se váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabráňuje 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

Hraniční hodnoty MIC (Minimum inhibitory concentration – minimální inhibiční koncentrace) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) pro kmeny stafylokoků a enterokoků jsou: citlivé ≤ 4 mg/l a rezistentní > 4 mg/l. Hraniční hodnoty pro streptokoky (včetně *S. pneumoniae*) jsou: citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentní > 4 mg/l.

Hraniční hodnoty MIC pro druhově nespecifické kmeny jsou: citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentní > 4 mg/l. Hraniční hodnoty pro druhově nespecifické kmeny byly stanoveny především na základě FK/FD údajů

a jsou nezávislé na hladinách MIC pro specifické kmeny. Používají se pouze u patogenů, pro které nebyly stanoveny specifické hraniční hodnoty a nikoliv u kmenů, pro které není test citlivosti doporučen.

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. Nezbytné je vyhledat radu odborníka v případech, kdy účinnost léčby je, vzhledem k místní prevalenci rezistence, přinejmenším u některých typů infekcí sporná.

Kategorie
<u>Citlivé organismy</u> Grampozitivní aerobní mikroorganismy: <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 anaerobní mikroorganismy: <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 u linezolidu je spojena s bodovými mutacemi na 23S rRNA.

Podobně jak bylo dokumentováno u jiných antibiotik, byl u linezolidu pozorován postupný pokles citlivosti u pacientů s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo při prolongaci léčby. Rezistence k linezolidu byla hlášena u enterokoků, u druhu *Staphylococcus aureus* a u koaguláza-negativních stafylokoků. Obecně je to spojeno s prodlouženou dobou léčby, přítomností protetických materiálů či u nedrénovaných abscesů. Pokud je prokázán výskyt organismů rezistentních na antibiotika ve zdravotnickém zařízení, má být kladen důraz na zavedení takových opatření, které by vedly ke kontrole infekce.

Údaje z klinických studií

Studie u pediatrické populace:

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 jsou dosaženy 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 [SD]) 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 a 0,55:1,00. Poměr v tekutině epitelální výstelky a alveolárních buňkách plic byl 4,5:1,0 a 0,15:1,00, kdy se měření $C_{\max}$ uskutečnilo v rovnovážném stavu. V malé studii u pacientů s ventrikuloperitoneálním spojením (shuntem), zejména bez zánětu mozkových blan, byl po opakovaném podání při $C_{\max}$ poměr linezolidu v cerebrospinálním moku k plazmě 0,7:1,0.

Biotransformace

Linezolid se primárně metabolizuje oxidací morfolinového kruhu, přičemž vznikají především dva neaktivní deriváty karboxylové kyseliny s otevřeným kruhem, metabolit kyseliny aminoethoxyoctové (PNU-142300) a hydroxyethylglycinu (PNU-142586). Metabolit hydroxyethylglycinu (PNU-142586) je hlavním lidským metabolitem 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 mateřská 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 na 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

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Po podání jednorázové dávky 600 mg byl pozorován 7–8násobný nárůst expozice dvěma primárními metabolity linezolidu v plazmě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min). Nicméně, nárůst AUC mateřské látky nebyl pozorován. Ačkoliv jsou hlavní metabolity linezolidu do jisté míry odstranitelné hemodialýzou, plazmatické hladiny metabolitů po jednorázové dávce 600 mg jsou po dialýze stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo mírnou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.

U 24 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, z nichž 21 pravidelně podstupovalo hemodialýzu, 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 údaje vztahující se k bezpečnosti (viz body 4.2 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater: Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika linezolidu, PNU-142300 a PNU-142586 není ovlivněna u pacientů s mírnou 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, vzhledem k tomu, že 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 věku): Dostatečné údaje o 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 klinické studie ke stanovení doporučení bezpečného a účinného dávkování. Farmakokinetické studie po jednorázové a opakované dávce u dětí (1 týden až 12 let věku) svědčí o tom, že clearance linezolidu (podle kg tělesné hmotnosti) je větší u pediatrických pacientů než u dospělých, ale snižuje se se vzrůstajícím věkem.

U dětí od 1 týdne do 12 let věku podání dávky 10 mg/kg každých 8 hodin denně 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 prudce 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 ventrikuloperitoneálním 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 použití linezolidu v empirické léčbě pediatrických pacientů s infekcemi centrálního nervového systému se nedoporučuje.

Starší pacienti: Farmakokinetika linezolidu není významně ovlivněna u starších pacientů od 65 let věku.

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 plazmatické koncentrace u žen výrazně převýší tu, která je dobře tolerována, a proto není nutná změna 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 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 myši a potkanů neprokázaly žádný teratogenní účinek při vystavení hladině 4x vyšší nebo ekvivalentní hladině u lidí. Stejně koncentrace linezolidu působily toxicky na březí samice myši a vztahovaly se ke zvýšené úmrtnosti embryí včetně ztráty celého vrhu, snížení tělesné hmotnosti plodu a exacerbace normální genetické predispozice na změny hrudní kosti u myši. U potkanů byla pozorována mírná toxicita pro březí samice při expozicích nižších, než jsou klinické expozice. Byla pozorována mírná fetální toxicita, která se projevila snížením tělesné hmotnosti plodu, sníženou osifikací hrudních obratlů, sníženým přežíváním mláďat a mírným zpomalením vývoje. Při páření vykazovala stejná zvířata reverzibilní, na dávce závislé zvýšení předimplantačních ztrát s odpovídajícím poklesem fertility. U králíků se objevily případy snížení tělesné hmotnosti plodu při toxicitě u matky (klinické příznaky, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a spotřeby potravy) při nízkých hladinách expozice 0,06násobku v porovnání s expozicí hladině očekávané u lidí odvozené od AUC. Je známo, že tento živočišný druh je citlivý na účinky antibiotik.

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

Linezolid působil reverzibilní myelosupresi u potkanů a psů.

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

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií 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/onkogenicity nebyly provedeny vzhledem ke krátké době podávání a nepřítomnosti genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza,

Kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Čištěná hyprolosa (typ EF)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Hypromelosa 2910/3
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 6000
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PVDC//Al): 10, 20, 30 potahovaných tablet, v krabičce.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/532/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 10. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 2. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).