sp.zn. sukls293867/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linezolid Olikla 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.

Bílé, oválné, bikonvexní, potahované, na jedné straně LNZ označené tablety o průměru 19,2 mm × 8,2 mm a tloušťce 6,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nozokomiální pneumonie.
Komunitní pneumonie.

Přípravek Linezolid Olikla je určen k léčbě komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie, které jsou vyvolané grampozitivními bakteriemi se známou nebo předpokládanou citlivostí na přípravek. Při určování vhodnosti léčby přípravkem je nutné zvážit výsledky mikrobiologických testů nebo informace o prevalenci rezistence na antibakteriální látky u grampozitivních bakterií (příslušné mikroorganismy viz bod 5.1).

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

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

Linezolid Olikla je určen k léčbě komplikované infekce kůže a měkkých tkání **pouze** tehdy**,** bylo-li mikrobiologickými testy prokázáno, že infekce je způsobena grampozitivními bakteriemi s citlivostí na přípravek.

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

Léčba přípravkem Linezolid Olikla smí být zahájena pouze v nemocnici a po konzultaci s příslušným odborníkem, jako je mikrobiolog nebo specialista v oboru infektologie.

Pokud je zjištěna nebo se předpokládá infekce gramnegativním patogenem, je nutná kombinovaná terapie (viz bod 5.1).

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních léčivých látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Léčbu zahajujeme infuzí nebo potahovanými tabletami.

Pacienti, jejichž léčba byla zahájena parenterální formou linezolidu, mohou být převedeni na některou z perorálních forem, jakmile je to klinicky indikováno. V takových případech není nut5né upravit dávku, protože perorálně podaný linezolid má téměř 100% biologickou dostupnost.

Doporučené dávkování a trvání léčby u dospělých:
Trvání léčby závisí na patogenu, na místě a závažnosti infekce a na klinické odpovědi pacienta na léčbu.
Následující doporučení odpovídají době trvání léčby použité v klinických studiích. U některých typů infekcí mohou být vhodnější 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 dní nebyly dosud stanoveny (viz bod 4.4).

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

Doporučená dávka pro tablety i infuzní roztok je identická a je následující:

Infekce	**Dávkování**	**Doba trvání léčby**
Pneumonie (nozokomiální i komunitní)	600 mg dvakrát denně	10–14 dní
Infekce kůže a měkkých tkání	600 mg dvakrát denně	

Pediatrická populace
Pro stanovení dávkování linezolidu u dětí a dospívajících (ve věku < 18 let) nejsou k dispozici dostatečná data o bezpečnosti a účinnosti (viz body 5.1 a 5.2). Dokud nebudou k dispozici další data, nedoporučuje se podávání linezolidu v této věkové skupině.

Starší pacienti
Není nutná žádná úprava dávkování.

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

Těžká porucha funkce ledvin (tzn. CL_{CR} < 30 ml/min)
Není nutná žádná úprava dávkování. Vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozic (až desetinásobek) dvěma primárním metabolitům linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být linezolid používán u těchto pacientů se zvláštní opatrností a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převýší možné riziko.

Protože se přibližně 30 % podané dávky linezolidu odstraní během tříhodinové hemodialýzy, má být linezolid podáván dialyzovaným pacientům až po dialýze. Primární metabolity linezolidu jsou do jisté

míry dialýzou odstraňovány, ale jejich koncentrace po dialýze je stále ještě zřetelně vyšší než jejich koncentrace u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s 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 za předpokladu, že předpokládaný přínos převýší možné riziko.

V současnosti nejsou žádné 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 žádná úprava dávkování. Klinická data jsou však omezená, a proto se použití 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 může být podána intravenózně nebo perorálně dvakrát denně.

Tablety
Cesta podání: perorální.
Tablety se užívají nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

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

Linezolid se nesmí podávat pacientům, kteří užívají přípravky inhibující monoaminooxidázu A nebo B (např. fenelzin, isokarboxazid, selegilin, moklobemid), ani v období dvou týdnů po užití takových léčivých přípravků.

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

Klinická diagnóza: nekontrolovaná hypertenze, feochromocytom, karcinoid, tyreotoxikóza, bipolární deprese, schizoafektivní poruchy, stavy akutní konfuze.

Přípravky: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.4), tricyklická antidepresiva, agonisté serotoninových receptorů 5-HT_1 (triptany), přímo a nepřímo působící sympatomimetika (včetně adrenergních bronchodilatancií, pseudoefedrinu a fenylpropanolaminu), vazopresiva (např. epinefrin, norepinefrin), dopaminergní látky (např. dopamin, dobutamin), pethidin nebo buspiron.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese
U pacientů léčených linezolidem byla hlášena myelosuprese (včetně anémie, leukopenie, pancytopenie a trombocytopenie). U případů, kde je výsledek znám, dotčené hematologické parametry vzrostly po ukončení léčby linezolidem k hodnotám před léčbou. Riziko výskytu těchto nežádoucích účinků zřejmě souvisí s dobou trvání léčby. Starší pacienti léčení linezolidem mohou mít vyšší riziko rozvoje krevních dyskrazií než mladší pacienti. Trombocytopenie se může vyskytnout častěji u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bez ohledu na to, jestli jsou léčeni dialýzou, či nikoli, a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto se doporučuje pečlivé monitorování krevního

obrazu u pacientů, kteří: již mají anémii, granulocytopenii nebo trombocytopenii; užívají současně léky, které mohou snižovat hladinu hemoglobinu, zhoršovat krevní obraz nebo nepříznivě ovlivňovat počet či funkci trombocytů; mají těžkou poruchu funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater; jsou léčeni déle než 10–14 dní. Těmto pacientům má být linezolid podáván pouze tehdy, pokud je možné pečlivé monitorování hladin hemoglobinu, krevního obrazu a počtu trombocytů.

Jestliže se během léčby linezolidem objeví výrazná myelosuprese, má být léčba přerušena, pokud není její pokračování považováno za absolutně nezbytné. V takovém případě je nutné zavést intenzivní monitorování krevního obrazu a adekvátní léčebné postupy.
U pacientů léčených linezolidem se navíc doporučuje provádět kontrolu krevního obrazu (včetně stanovení koncentrace hemoglobinu, počtů trombocytů a celkového a diferenciálního počtu leukocytů) jednou týdně, nezávisle na krevním obraze při zahájení léčby.

Ve studiích zvláštní povahy (compassionate use) byl u pacientů používajících linezolid po dobu delší než doporučených 28 dní hlášen zvýšený výskyt závažné anémie. Těmto pacientům bylo častěji zapotřebí podat krevní transfuzi. Případy anémie vyžadující krevní transfuzi byly rovněž hlášeny v poregistračním období. Více případů se objevilo u pacientů léčených linezolidem po dobu delší než 28 dní.

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

Rozdíly v mortalitě během klinického hodnocení u pacientů s krevními infekcemi vyvolanými grampozitivními mikroorganismy souvisejícími s katétrem

V otevřené studii u pacientů se závažnými infekcemi spojenými s intravaskulárním katétrem byla patrna zvýšená mortalita ve srovnání s léčbou vankomycinem/dikloxacilinem/oxacilinem [78/363 (21,5%) vs 58/363 (16,0%)]. Hlavním faktorem ovlivňujícím míru mortality byla výchozí grampozitivní infekce. Míra mortality byla obdobná u pacientů s infekcemi vyvolanými čistě grampozitivními organismy (poměr rizik 0,96; 95% interval spolehlivosti: 0,58–1,59), avšak byla 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 dní 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 tehdy, 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 *Clostridioides difficile*, byly hlášeny v souvislosti s téměř všemi antibiotiky včetně linezolidu, v rozsahu od mírného průjmu až po fatální kolitidu.
Proto je důležité brát tuto diagnózu v úvahu u pacientů, u nichž se během léčby linezolidem nebo po jejím ukončení rozvinul závažný průjem. V případě prokázaného nebo suspektního průjmu nebo kolitidy související s antibiotiky má být přerušena probíhající léčba antibakteriálními léky včetně léčby linezolidem a mají být okamžitě zahájena vhodná léčebná opatření. Léky inhibující střevní peristaltiku jsou v tomto případě kontraindikovány.

Laktátová acidóza
Při podávání linezolidu byl hlášen výskyt laktátové acidózy. Pacienti, u kterých se během používání linezolidu 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.

Mitochondriální dysfunkce
Linezolid inhibuje syntézu mitochondriálního proteinu. V důsledku toho se mohou vyskytnout nežádoucí příhody jako jsou laktátová acidóza, anémie nebo neuropatie (optického nervu i periferní). Tyto příhody bývají častější, je-li léčivý přípravek používán déle než 28 dní.

Serotoninový syndrom
Zaznamenán byl také spontánní výskyt případů serotoninového syndromu při souběžném používání linezolidu a serotonergních přípravků, např. 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) s vyjímkou, kdy je podávání linezolidu souběžně s serotonergními přípravky naprosto nezbytné. V takových případech mají být pacienti pečlivě pozorováni, zda se u nich neprojevují známky a příznaky serotoninového syndromu, jako jsou např. poruchy kognitivních funkcí, hyperpyrexie, hyperreflexie nebo porucha koordinace. Pokud se takové známky nebo příznaky objeví, musí lékař zvážit ukončení léčby jedním, nebo i oběma přípravky. Po vysazení souběžně podávaného serotonergního přípravku se mohou vyskytnout abstinenční příznaky.

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

Periferní a optická neuropatie
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.
Všichni pacienti mají být poučeni, 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 zhodnocení a je nezbytné vyšetření u očního specialisty. Pokud jakýkoli pacient dostává přípravek Linezolid Olikla déle než doporučených 28 dní, musejí být pravidelně kontrolovány jeho zrakové funkce.
Pokud se objeví periferní neuropatie nebo neuropatie optického nervu, další podávání přípravku Linezolid Olikla musí být posouzeno vůči potenciálnímu riziku.
Riziko neuropatií může být zvýšeno, pokud je linezolid podáván pacientům, kteří v současné době užívají nebo v nedávné době užívali antimykobakteriální přípravky.

Křeče
Byly hlášeny případy výskytu křečí u pacientů léčených linezolidem. Ve většině těchto případů byly hlášeny záchvaty v anamnéze nebo riziko záchvatu. Pacienti mají být poučeni o nutnosti informovat svého lékaře, pokud prodělali v minulosti záchvaty křečí.

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

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin
Pacienti mají být upozorněni, že nemají konzumovat velká množství potravy bohaté na tyramin (viz bod 4.5).

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

Používání antibiotik může příležitostně způsobit superinfekci necitlivými mikroorganismy. Například během klinických studií byla u přibližně 3 % pacientů dostávajících doporučené dávky linezolidu zaznamenána s lékem související kandidóza. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je nutné zavést vhodná opatření.

Zvláštní populace
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se má linezolid používat se zvláštní opatrností a pouze za předpokladu, že očekávaný léčebný přínos převýší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).
U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se podávání linezolidu doporučuje pouze za předpokladu, že očekávaný přínos převýší možné riziko (viz body 4.2 a 5.2).

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

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminooxidázy
Linezolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor monoaminooxidázy (IMAO). 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 bedlivé sledování a monitorování pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

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

Možná interakce se serotonergními přípravky

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 používajících linezolid a dextromethorfan nebyly pozorovány žádné projevy serotoninového syndromu (zmatenost, delirium, neklid, třes, zrudnutí, diaforéza a hyperpyrexie).

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

Během klinického použití linezolidu se serotonergními přípravky včetně antidepresiv, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a opioidy, byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Přestože je souběžné podávání těchto látek kontraindikováno (viz bod 4.3), je v bodě 4.4 popsán přístup k pacientům, u nichž je souběžná léčba linezolidem a serotonergními přípravky nevyhnutelná.

Podávání v kombinaci s potravinami bohatými na tyramin
U osob, které dostávaly současně linezolid a méně než 100 mg tyraminu, nebyla pozorována signifikantní presorická odpověď. To naznačuje, že je nutné se vyhnout současné konzumaci nadměrného množství potravin a nápojů s vysokým obsahem tyraminu (jako jsou vyzrálé sýry, kvasnicové extrakty, nedestilované alkoholické nápoje a fermentované produkty ze sójových bobů, jako je sójová omáčka).

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450
Linezolid není v detekovatelné míře metabolizován prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450 (CYP) a neinhibuje žádné klinicky významné lidské CYP izoformy (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Obdobně, linezolid neindukuje izoenzymy P450 u potkanů.
Proto se u linezolidu neočekávají žádné lékové interakce indukované CYP450.

Rifampicin
Účinek rifampicinu na farmakokinetické parametry linezolidu byl hodnocen u šestnácti zdravých dospělých dobrovolníků mužského pohlaví, kterým bylo podáváno 600 mg linezolidu dvakrát denně po dobu 2,5 dne. Část dostávala po dobu 8 dní 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 klinická významnost nejsou známy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Údaje o podávání linezolidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Existuje potenciální riziko pro člověka.

Přípravek Linezolid Olikla lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné, tj. pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převýší možné riziko.

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

Fertilita
Studie na zvířatech prokázaly, že linezolid způsobil snížení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni na možnost výskytu závratí nebo příznaků zhoršení zraku (viz body 4.4 a 4.8) během používání linezolidu a mají být poučeni, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, pokud se kterékoli z těchto příznaků vyskytnou.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka poskytuje seznam nežádoucích účinků léčivého přípravku s frekvencí založenou na údajích (bez ohledu na příčinu) z klinických studií, v nichž více než 2 000 dospělých pacientů dostávalo doporučené dávky linezolidu po dobu až 28 dní. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly průjem (8,4 %), bolest hlavy (6,5 %), nauzea (6,3 %) a zvracení (4,0 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky související s léčivým přípravkem, které vedly k přerušení léčby, byly bolesti hlavy, průjem, nauzea a zvracení. Kvůli výskytu nežádoucích účinků souvisejících s léčivým přípravkem přibližně 3 % pacientů přerušila léčbu.

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

Během léčby linezolidem byly s níže uvedenou frekvencí pozorovány a zaznamenány tyto nežádoucí účinky: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až <1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**	**Velmi vzácné (< 1/10 000)**	**Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**
Infekce a infestace	Kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza, mykotické infekce	Kolitida související s léčbou antibiotiky, včetně pseudomembra-nózní kolitidy*, vaginitida.			
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytope-nie*, anémie*†	Pancytopenie* leukopenie*, neutropenie, eozinofilie	Sidero-blastická anémie*		Myelosupre-se*,
Poruchy imunitního systému			Anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie	Laktátová acidóza*		

Psychiatrické poruchy	Insomnie				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, změny chuti (kovová pachuť), závrať	Křeče*, periferní neuropatie*, hypestezie, parestezie			Serotoninový syndrom**,
Poruchy oka		Optická neuropatie*, rozmazané vidění*	Změny v zorném poli*		Optická neuritida*, ztráta zraku*, změny zrakové ostrosti*, změny barevného vidění*
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus			
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, břišní distenze, sucho v ústech, glositida, řídká stolice, stomatitida, zbarvení nebo poruchy jazyka	Povrchové zbarvení zubů		
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní testy, zvýšení hodnot AST, ALT, alkalické fosfatázy	Zvýšená koncentrace celkového bilirubinu			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus, vyrážka	Angioedém, kopřivka, bulózní dermatitida, dermatitida, diaforéza	Toxická epidermální nekrolýza[#], Stevensův-Johnsonův syndrom[#], hyper-senzitivní vaskulitida		alopecie

Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hodnota dusíku močoviny (BUN)	Renální selhání, zvýšená koncentrace kreatininu, polyurie			
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu		Vulvovaginální potíže			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka, lokalizovaná bolest	Zimnice, únava, zvýšená žízeň			
Vyšetření	<u>Biochemické:</u> Zvýšení koncentrace LDH, kreatin-kinázy, lipázy, amylázy nebo glukózy ne po hladovění. Snížení koncentrace celkového proteinu, albuminu, sodíku nebo vápníku. Zvýšení nebo snížení koncentrace draslíku nebo hydrogenuhličitanu. <u>Hematologie</u> Zvýšení počtu neutrofilů nebo eozinofilů. Pokles hemoglobinu, hematokritu nebo počtu erytrocytů. Zvýšení nebo snížení počtu trombocytů nebo leukocytů.	<u>Biochemické:</u> Zvýšená koncentrace sodíku nebo vápníku. Snížení koncentrace glukózy po jídle. Zvýšení nebo snížení koncentrace chloridů. <u>Hematologické:</u> Zvýšení počtu retikulocytů. Pokles 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, tranzitorní ischemická ataka a hypertenze.

† V kontrolovaných klinických studiích, kde byl linezolid podáván nejvýše 28 dní byla anémie hlášena u 2 % pacientů. V klinických hodnoceních zvláštní povahy (compassionate use) u pacientů s život ohrožujícími infekcemi a s původními komorbiditami se anémie rozvinula u 2,5 % pacientů (33/1 326) při používání linezolidu po dobu méně než 28 dní oproti 12,3 % pacientů (53/430) léčených po dobu delší než 28 dní. Podíl případů hlášených jako s přípravkem související závažná anémie a vyžadujících transfuzi krve byl 9 % (3/33) u pacientů léčených méně než 28 dní a 15 % (8/53) u pacientů léčených déle než 28 dní.

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

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Česká republika

Webové stránky: 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 během tříhodinové hemodialýzy, ale nejsou dostupné údaje o odstraňování linezolidu peritoneální dialýzou nebo hemoperfuzí. Dva primární metabolity linezolidu jsou též do jisté míry odstranitelné dialýzou.

Příznaky toxicity u potkanů po dávce 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

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 potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku.

Linezolid se váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabraňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nepostradatelnou součástí translačního procesu.

Postantibiotický efekt (PAE) linezolidu *in vitro* pro *Staphylococcus aureus* byl přibližně 2 hodiny. Pokud se měřil na zvířecích modelech, byl PAE *in vivo* 3,6–3,9 hodiny pro *Staphylococcus aureus* a S*treptococcus pneumoniae.* V pokusu na zvířeti byla klíčovým farmakodynamickým ukazatelem účinnosti doba, kdy plazmatická koncentrace linezolidu převýšila minimální inhibiční koncentrace (MIC) infikujícího mikroorganismu.

Hraniční hodnoty
Hraniční hodnoty MIC 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. Hodnoty rozlišení pro streptokoky (včetně *S. pneumoniae*) jsou: citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentní > 4 mg/l.
Hodnoty MIC pro rozlišení pro nespecifické kmeny jsou: citlivé ≤ 2 mg/l a rezistentní > 4 mg/l.
Hodnoty pro rozlišení pro nespecifické kmeny byly stanoveny především na základě údajů PK/PD a jsou nezávislé na koncentracích MIC pro specifické kmeny. Používají se pouze u patogenů, pro které nebyly stanoveny specifické hodnoty, a nikoli 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. Nezbytný je požadavek odborného doporučení v případech, kdy účinnost léčby je, vzhledem k místní prevalenci rezistence, nejistá.

KATEGORIE
Citlivé organismy **Grampozitivní aerobní mikroorganismy:** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Stafylokoky koaguláza-negativní *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Skupina viridujících streptokoků Streptokoky skupiny C Streptokoky skupiny G **Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus species*
Rezistentní organismy *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria species* *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas species*

*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, penicilin-rezistentních a erythromycin-rezistentních streptokoků) naznačují, že linezolid je obvykle účinný proti organismům, které jsou rezistentní na jednu nebo mnoho dalších skupin antibiotik.

Frekvence rezistentní mutace
Rezistence na linezolid je spojena s bodovými mutacemi na 23S rRNA.

Podobně jako u jiných antibiotik byl při podávání linezolidu dokumentován postupný pokles citlivosti u pacientů s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo při prolongaci léčby. Rezistence na linezolid byla hlášena u enterokoků, *Staphylococcus aureus* a u koaguláza-negativních stafylokoků. Obecně je to spojeno s prodlouženou dobou léčby, s přítomností protetických materiálů či k tomu dochází 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.

Studie u pediatrické populace
V otevřené studii byla u dětí od narození do věku 11 let porovnávána účinnost linezolidu (10 mg/kg každých 8 hodin) a vankomycinu (10–15 mg/kg každých 6–24 hodin) při léčbě infekcí způsobených suspektními nebo prokázanými rezistentními grampozitivními patogeny (včetně léčby nozokomiální pneumonie, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, katétrové bakteriemie, bakteriemie neznámého původu a jiných infekcí). Procento klinicky vyléčených v klinicky hodnotitelné populaci bylo 89,3 % (134/150), resp. 84,5 % (60/71) pro linezolid, resp. pro vankomycin (95% IS: -4,9–14,6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Linezolid Olikla 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 linezolidu 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 stanoveny v různých tekutinách u určitého počtu zdravých dobrovolníků po opakovaném podávání. Poměr linezolidu ve slinách a potu k plazmě byl 1,2 : 1,0 a 0,55 : 1,00.
Poměr v tekutině postupující po epiteliální výstelce a alveolárních buňkách plic byl 4,5 : 1,0, případně 0,15 : 1,0, kdy se měření C_{max} uskutečnilo v rovnovážném stavu.
V malých studiích u pacientů s ventrikulo-peritoneálním 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 dva neaktivní deriváty kyseliny karboxylové s otevřeným kruhem, metabolit kyseliny aminoetoxyoctové (PNU-142300) a hydroxyetyl glycinu (PNU-142586). Hydroxyethyl glycin (PNU-142586) je hlavním lidským metabolitem a předpokládá se, že je vytvářen neenzymatickým procesem. Metabolit kyseliny aminoetoxyoctové (PNU-142300) se vyskytuje méně. Byly popsány i jiné, méně zastoupené inaktivní metabolity.

Eliminace
Za rovnovážného stavu se linezolid u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s mírnou až střední renální nedostatečností 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 objevují 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 primárním metabolitům linezolidu v plazmě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min). Nicméně, nárůst AUC původní látky nebyl pozorován. Ačkoliv jsou hlavní metabolity linezolidu do jisté míry odstranitelné dialýzou, 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 s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin.
U 24 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, z nichž 21 bylo pravidelně hemodialyzováno, představovaly nejvyšší plazmatické koncentrace dvou hlavních metabolitů po několika dnech podávání byly zhruba desetinásobkem hodnot u pacientů s normální funkcí ledvin. Nejvyšší plazmatické koncentrace 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
Dílčí údaje naznačují, že farmakokinetika linezolidu, PNU-142586 a PNU-142300 není ovlivněna u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (tj Childova-Pughova třída A nebo B). Farmakokinetika linezolidu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (tj. Childova-Pughova třída C) nebyla hodnocena. Poněvadž je však linezolid metabolizován neenzymaticky, neočekává se, že by porucha jaterních funkcí významně ovlivňovala metabolismus linezolidu (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace (ve věku do 18 let)
Dostatečná data o bezpečnosti a účinnosti linezolidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nejsou k dispozici, a proto není doporučeno užití 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 podání jednotlivé a opakované dávky u dětí (ve věku 1 týden až 12 let) svědčí o tom, že clearance linezolidu (podle tělesné hmotnosti) je větší u dětských pacientů než u dospělých, ale se vzrůstajícím věkem se snižuje.

U dětí ve věku od jednoho týdne do 12 let vede 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 ve věku do jednoho týdne rapidně narůstá během prvního týdne života systémová clearance linezolidu (podle tělesné hmotnosti vyjádřené v kg). Z toho důvodu budou mít novorozenci, kteří užívají denní dávku 10 mg/kg každých 8 hodin, největší systémovou expozici v prvním dni po narození. Nicméně se při tomto dávkovacím režimu neočekává nadměrná akumulace linezolidu během prvního týdne života, neboť clearance rapidně vzrůstá během tohoto období.

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

U pediatrických pacientů s ventrikulo-peritoneálním spojením (shuntem), kterým byl podáván linezolid v dávce 10 mg/kg po 12 hodinách nebo po 8 hodinách, byly pozorovány různé koncentrace linezolidu v mozkomíšním moku (CSF) po jeho jednorázovém i opakovaném podávání. Terapeutických koncentrací nebylo dosaženo rovnoměrně nebo nepřetrvávaly rovnoměrně v CSF. Proto se použití linezolidu v empirické léčbě pediatrických pacientů s infekcemi centrálního nervového systému nedoporučuje.

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linezolid snižuje fertilitu a reprodukční schopnost samčích potkanů při vystavení přibližně stejným koncentracím, jaké jsou očekávány 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 jeden měsíc, ačkoli změny v hmotnosti prostaty, varlat a nadvarlat byly zřejmé.

Reprodukční studie toxicity u myší a potkanů neprokázaly žádný teratogenní vliv při vystavení koncentraci 4× vyšší, než jaká je očekávána u lidí, nebo koncentraci ekvivalentní hodnotě očekávané u lidí. Stejné koncentrace linezolidu působily toxicky na březí samice myší 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 myší. U potkanů byla pozorována mírná toxicita pro samici při expozicích nižších, než jsou předpokládané 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 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 koncentracích expozice 0,06násobku v porovnání s expozicí koncentraci očekávané u lidí odvozené od AUC. Jednalo se o živočišné druhy se známou citlivostí k působení antibiotik.

Linezolid a jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících samic potkanů a nalezené koncentrace v mléce byly vyšší než koncentrace 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 degenerace sedacího nervu. Minimální degenerace sedacího nervu při této dávce byla rovněž prokázána u jednoho samce při nekropsii provedené ve 3. měsíci.
Bylo prováděno citlivé morfologické hodnocení tkáně fixovaných perfuzí s cílem prokázat degenerativní změnu optického nervu. Minimální až středně závažná degenerace očního nervu byla patrná u 2 ze 3 samců potkanů po šesti měsících 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.
Předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách a na studiích genotoxicity neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě rizik zmiňovaných v jiných bodech tohoto Souhrnu údajů o přípravku.
Studie karcinogenity a onkogenity nebyly prováděny vzhledem ke krátké době podávání a vzhledem k nepřítomnosti genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:
Hypromelóza 2910
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 6000
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý, neprůhledný PVC-PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: Jedna krabička obsahuje 10 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/864/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2024