

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Linezolid Krka 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține linezolid 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, ușor biconvexe, de culoare albă până la aproape albă. Dimensiuni: 18 x 9mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pneumonie nosocomială

Pneumonie comunitară dobândită

Linezolid Krka este indicat la adulți în tratamentul pneumoniei nosocomiale și pneumoniei comunitare dobândite, în cazul în care se cunoaște sau se suspectează că sunt determinate de bacterii Gram pozitiv sensibile. Pentru a determina în ce măsură Linezolid Krka reprezintă tratamentul adecvat, se va ține seama de rezultatele testelor microbiologice sau de informațiile privind prevalența rezistenței bacteriilor Gram pozitiv la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 5.1. pentru microorganismele sensibile).

Linezolid nu este activ împotriva infecțiilor determinate de germeni Gram negativ. Dacă este evidențiată sau suspectată o infecție concomitentă cu germeni Gram negativ, trebuie inițiat tratamentul specific împotriva bacteriilor Gram negativ.

Infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi (vezi pct. 4.4)

Linezolid Krka este indicat la adulți pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tegumentului și țesuturilor moi numai dacă testarea microbiologică a stabilit cu certitudine că infecția este determinată de bacterii Gram pozitiv sensibile.

Linezolidul nu este activ împotriva infecțiilor determinate de germeni Gram negativ. Linezolid trebuie administrat pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi, la care a fost demonstrată sau este posibilă existența unei infecții concomitente cu germeni Gram negativ, doar dacă nu sunt disponibile terapii alternative (vezi pct. 4.4). În aceste condiții, trebuie inițiat tratamentul concomitent împotriva germenilor Gram negativ.

Tratamentul cu linezolid se inițiază numai în spital și numai la recomandarea unui medic specialist, de exemplu un microbiolog sau un medic specialist în boli infecțioase.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Linezolid Krka comprimate filmate poate fi utilizat ca tratament inițial. Pacienții care încep tratamentul cu soluție perfuzabilă pot fi trecuți ulterior, atunci când starea clinică o permite, la oricare dintre formele farmaceutice cu administrare orală. În aceste cazuri nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece linezolidul are o biodisponibilitate după administrare orală de aproximativ 100%.

Dozele recomandate și durata tratamentului la adulți:

Durata tratamentului depinde de tipul microorganismului patogen, localizarea infecției și gradul de severitate al acesteia, precum și de răspunsul clinic al pacientului.

Următoarele recomandări privind durata tratamentului reflectă datele obținute din studiile clinice. Durata de tratament poate fi mai scurtă în anumite tipuri de infecții, dar acest lucru nu a fost evaluat în studiile clinice.

Durata maximă de tratament este de 28 de zile. Siguranța și eficacitatea linezolidului în cazul administrării pe perioade mai mari de 28 de zile nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

În infecțiile cu bacteriemie concomitentă nu sunt necesare doze mai mari decât cele recomandate și nici prelungirea duratei de tratament.

Dozele recomandate de comprimate filmate sunt:

Tipul infecției	Doze	Durata tratamentului
Pneumonie nosocomială	600 mg de 2 ori pe zi	10-14 zile consecutiv
Pneumonie comunitară dobândită		
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate		

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Datele disponibile momentan sunt descrise în punctele 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind dozele pentru această categorie de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/min):

Nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece nu se cunoaște semnificația clinică a expunerii mai mari (de până la 10 ori) la cei doi metaboliți primari ai linezolidului, la pacienții cu insuficiență renală severă linezolidul trebuie administrat cu prudență mărită la acești pacienți și numai după evaluarea raportului risc/beneficiu.

Având în vedere că aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, la pacienții care efectuează ședințe de dializă, linezolidul trebuie administrat după ședința de dializă. Metaboliții primari ai linezolidului sunt îndepărtați parțial prin hemodializă, însă concentrațiile plasmatice ale acestora după ședința de dializă rămân destul de mari, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Ca urmare, linezolidul trebuie administrat cu prudență mărită la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă și numai după evaluarea raportului risc/beneficiu.

Până în prezent, nu există date suficiente privind administrarea linezolidului la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulatoriu (DPCA) sau utilizează alte tratamente pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei. Totuși, deoarece datele clinice sunt limitate, la acești pacienți linezolidul trebuie administrat numai după evaluarea raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Doza recomandată de linezolid se administrează oral, de 2 ori pe zi.

Calea de administrare: administrare orală.

Comprimetele filmate pot fi administrate independent de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Linezolidul nu trebuie administrat pacienților tratați cu medicamente care inhibă monoaminooxidazele A sau B (de exemplu, fenelzină, izocarboxazidă, selegilină, moclobemidă) sau în decurs de două săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste medicamente.

Dacă nu există condiții pentru supraveghere și monitorizare riguroasă a tensiunii arteriale, linezolidul nu trebuie administrat pacienților cu următoarele boli preexistente sau care utilizează concomitent următoarele medicamente:

- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, feocromocitom, sindrom carcinoid, tireotxicoză, depresie în cadrul tulburării afective bipolare, tulburări schizoafective, stări confuzionale acute.
- Pacienți care utilizează oricare dintre următoarele medicamente: inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.4), antidepressive triciclice, agoniști ai receptorilor serotoninergici 5-HT₁ (triptani), simpatomimetice cu acțiune directă sau indirectă (incluzând bronhodilatatoare adrenergice, pseudoefedrină și fenilpropanolamină), medicamente vasopresoare (de exemplu adrenalină, noradrenalină), medicamente dopaminergice (de exemplu dopamină, dobutamină), petidină sau buspironă.

Datele obținute din studiile la animale sugerează că linezolidul și metaboliții săi pot trece în laptele matern și, ca urmare, alăptarea trebuie întreruptă înainte de sau în timpul tratamentului (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

La pacienții la care s-a administrat linezolid s-a raportat mielosupresie (inclusiv anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile în care se cunoaște rezultatul final, la întreruperea administrării de linezolid, parametrii hematologici modificați au crescut spre valorile anterioare tratamentului. Riscul

acestor reacții pare să fie asociat cu durata tratamentului. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid pot prezenta un risc mai crescut de apariție a discraziilor sanguine, comparativ cu pacienții tineri. Poate apărea, mai frecvent, trombocitopenie la pacienții cu insuficiență renală severă, fie că efectuează ședințe de dializă, fie că nu, și la cei cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei la pacienții care prezintă anemie, granulocitopenie sau trombocitopenie preexistente, utilizează concomitent medicamente care pot determina scăderea concentrației de hemoglobină, reduc numărul de globule sanguine sau influențează negativ numărul sau funcția trombocitelor, prezintă insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată până la severă, utilizează tratamentul mai mult de 10-14 zile. Linezolid trebuie administrat la acești pacienți numai când este posibilă monitorizarea atentă a valorilor hemoglobinei, hemoleucogramei și a numărului de trombocite.

Dacă în timpul tratamentului cu linezolid apare mielosupresie semnificativă, tratamentul trebuie oprit dacă nu se consideră că este absolut necesară continuarea tratamentului, caz în care trebuie întreprinse monitorizarea intensivă a hemoleucogramei și inițiate protocoale de tratament adecvate.

În plus, se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei complete (incluzând valorile hemoglobinei, trombocitelor și numărul total și diferențial al leucocitelor) la pacienții la care se administrează linezolid, indiferent de rezultatele hemoleucogramei la momentul inițial.

În studii cu utilizarea medicamentului ca tratament de ultimă instanță, s-a raportat o incidență mai crescută a anemiei grave la pacienții la care s-a administrat linezolid o perioadă mai lungă decât durata maximă recomandată de 28 zile. La acești pacienți au fost necesare mai des transfuzii de sânge. Ulterior punerii pe piață s-au raportat, de asemenea, cazuri de anemie la care a fost necesară transfuzia de sânge, cel mai mare număr de cazuri apărând la pacienții la care s-a administrat tratament cu linezolid timp de mai mult de 28 zile.

Ulterior punerii pe piață s-au raportat cazuri de anemie sideroblastică. În cazurile în care se cunoștea momentul debutului, cei mai mulți dintre pacienți utilizaseră tratament cu linezolid timp de mai mult de 28 zile. Cei mai mulți dintre pacienți s-au recuperat total sau parțial după oprirea administrării linezolid, cu sau fără tratament pentru anemie.

Dezechilibrul ratei mortalității într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu infecții sanguine cu microorganisme Gram pozitiv, asociate cu utilizarea cateterelor

La pacienții tratați cu linezolid s-a observat o rată a mortalității crescută, comparativ cu tratamentul cu vancomicină/dicloxacină/oxacilină, într-un studiu în regim deschis, efectuat la pacienți grav bolnavi, cu infecții asociate utilizării cateterelor intravasculare [78/363 (21,5%) comparativ cu 58/363 (16,0%)]. Factorul principal care a influențat rata mortalității a fost statusul infecțiilor cu microorganisme Gram pozitiv la momentul inițial. Ratele de mortalitate au fost similare la pacienții cu infecții cauzate numai de microorganisme Gram pozitiv (raportul probabilităților 0,96; interval de încredere 95%: 0,58-1,59), însă au fost semnificativ mai crescute ($p=0,0162$) în grupul tratat cu linezolid la pacienții cu infecții cu orice alt germen patogen sau fără niciun germen patogen la momentul inițial (raportul probabilităților 2,48; interval de încredere 95%: 1,38-4,46). Cel mai mare dezechilibru s-a înregistrat în timpul tratamentului și într-un interval de 7 zile după oprirea administrării medicamentului de studiu. Mai mulți pacienți din grupul tratat cu linezolid au dobândit infecții cu germeni patogeni Gram negativ în timpul studiului și au decedat din cauza infecțiilor produse de germeni patogeni Gram negativ și a infecțiilor polimicrobiene. Prin urmare, linezolid trebuie utilizat în cazul infecțiilor complicate cutanate și ale țesuturilor moi la pacienții cu infecție concomitentă cunoscută sau posibilă cu microorganisme Gram negativ numai dacă nu sunt disponibile opțiuni de tratament alternative (vezi pct. 4.1). În aceste cazuri, trebuie inițiat concomitent tratamentul împotriva germenilor Gram negativ.

Diaree și colită asociate antibioticelor

S-au raportat diaree asociată antibioticelor și colită asociată antibioticelor, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree asociată cu infecția cu *Clostridium difficile* în asociere cu utilizarea aproape a tuturor antibioticelor, inclusiv a linezolid, iar aceasta poate varia ca intensitate de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții la care apare diaree

gravă în timpul utilizării linezolid sau ulterior acesteia. Dacă se suspectează sau confirmă diaree asociată antibioticelor sau colită asociată antibioticelor trebuie oprit tratamentul în curs cu medicamente antibacteriene, inclusiv linezolid, și trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. În această situație, sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul.

Acidoză lactică

În cazul utilizării de linezolid s-a raportat acidoză lactică. La pacienții la care în timpul tratamentului cu linezolid apar semne și simptome de acidoză metabolică, inclusiv greață sau vărsături recurente, dureri abdominale, concentrații plasmatică scăzute de bicarbonat sau hiperventilație, trebuie instituită asistență medicală imediată. Dacă apare acidoza lactică, trebuie comparate beneficiile continuării tratamentului cu linezolid cu riscurile potențiale.

Disfuncție mitocondrială

Linezolid inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Ca rezultat al acestei inhibări, pot apărea reacții adverse, cum sunt acidoza lactică, anemia și neuropatia (optică și periferică), aceste reacții fiind mai frecvente, atunci când medicamentul este utilizat mai mult de 28 zile.

Sindrom serotoninergic

Au existat raportări spontane de cazuri de sindrom serotoninergic asociate cu administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau opioidele (vezi pct. 4.5). Prin urmare, administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice este contraindicată (vezi pct. 4.3), cu excepția cazului în care este esențială administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice.

În acele cazuri, pacienții trebuie ținuti sub observație strictă din punct de vedere al semnelor și simptomelor de sindrom serotoninergic, cum sunt disfuncția cognitivă, hiperpirexia, hiperreflexia și lipsa coordonării. Dacă apar astfel de semne sau simptome, medicii trebuie să ia în considerare oprirea administrării unuia dintre medicamente sau a amândurora; dacă este oprită administrarea medicamentului serotoninergic administrat concomitent, pot apărea simptome de întrerupere.

Hiponatremie și SIADH

La unii pacienți tratați cu linezolid au fost observate hiponatremie și/sau sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Se recomandă monitorizarea regulată a nivelului de sodiu seric la pacienții cu risc de hiponatremie, cum ar fi pacienții vârstnici sau pacienții care iau medicamente care pot scădea nivelul de sodiu din sânge (de exemplu, diuretice tiazidice, cum ar fi hidroclorotiazida).

Neuropatie periferică și optică

La pacienții tratați cu Linezolid Krka s-au raportat neuropatie periferică, precum și neuropatie optică și nevrită optică, care progresează uneori până la pierderea vederii; aceste raportări au apărut în principal la pacienții tratați o perioadă mai lungă decât durata maximă recomandată de 28 zile.

Trebuie să li se recomande tuturor pacienților să raporteze simptomele de tulburări de vedere, cum sunt modificarea acuității vizuale, modificarea vizualizării culorilor, vederea încețoșată sau defectele de câmp vizual. În astfel de cazuri, se recomandă evaluarea promptă, cu trimitere la un oftalmolog, dacă este necesar. În cazul în care un pacient utilizează Linezolid Krka o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 zile, trebuie monitorizată periodic funcția vizuală a acestuia. Dacă apare neuropatie periferică sau optică, trebuie comparate beneficiile continuării utilizării Linezolid Krka cu riscurile potențiale.

Poate exista un risc crescut de neuropatii când se administrează linezolid la pacienții care utilizează în prezent sau care au utilizat recent tratamente antimicobacteriene pentru tratarea tuberculozei.

Convulsii

S-a raportat apariția de convulsii la pacienții tratați cu Linezolid Krka. În majoritatea acestor cazuri, s-au raportat antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii. Pacienților trebuie să li se recomande să informeze medicul dacă au antecedente de convulsii.

Inhibitori ai monoaminoxidazei

Linezolid este un inhibitor reversibil, neselectiv, al monoaminoxidazei (MAO) însă, la dozele utilizate pentru tratamentul antibacterian, nu exercită niciun efect antidepressiv. Există date foarte limitate provenind din studii privind interacțiunile medicamentoase și siguranța utilizării de linezolid, când este administrat la pacienți cu afecțiuni preexistente și/sau care utilizează tratamente concomitente care pot determina existența unui risc al inhibării MAO. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea de linezolid în aceste cazuri, dacă nu sunt posibile observarea și monitorizarea îndeaproape a pacientului tratat (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea cu alimente cu conținut crescut de tiramină

Pacienților trebuie să li se recomande să nu consume cantități mari de alimente cu conținut crescut de tiramină (vezi pct. 4.5).

Suprainfectarea

Efectele tratamentului cu linezolid asupra florei saprofite nu au fost evaluate în studii clinice. Utilizarea antibioticelor poate duce ocazional la înmulțirea în exces a microorganismelor rezistente. De exemplu, în timpul studiilor clinice, aproximativ 3% dintre pacienții la care s-au administrat dozele de linezolid recomandate au prezentat candidoză asociată cu utilizarea medicamentului. Dacă în timpul tratamentului apare suprainfectarea, trebuie luate măsuri adecvate.

Grupe speciale de pacienți

Linezolid trebuie utilizat cu precauție specială la pacienții cu insuficiență renală severă și numai atunci când se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Se recomandă ca linezolid să fie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă numai atunci când beneficiul preconizat depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Afectarea fertilității

Linezolid a redus reversibil fertilitatea și a determinat o morfologie anormală a spermatozoizilor la masculii adulți de șobolan, în cazul valorilor de expunere aproximativ egale cu cele obținute după administrarea dozelor recomandate la om; nu se cunosc efectele posibile ale linezolidului asupra funcției de reproducere la bărbați (vezi pct. 5.3).

Studii clinice

Siguranța și eficacitatea linezolid în cazul administrării pentru perioade mai lungi de 28 zile nu au fost stabilite.

Studiile clinice controlate nu au inclus pacienți cu leziuni de etiologie diabetică la nivelul picioarelor, escare de decubit prelungit sau leziuni ischemice, arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, experiența provenind din utilizarea linezolid pentru tratarea acestor afecțiuni este limitată.

Linezolid Krka conține sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai monoaminoxidazei

Linezolid este un inhibitor reversibil, neselectiv, al monoaminoxidazei (MAO). Există date foarte limitate provenind din studii privind interacțiunile medicamentoase și siguranța linezolid când este administrat la pacienți care utilizează tratamente concomitente care pot determina existența unui risc al inhibării MAO. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea linezolid în aceste cazuri, dacă nu sunt posibile observarea și monitorizarea îndeaproape a pacientului tratat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni potențiale care determină creșteri ale tensiunii arteriale

La voluntari sănătoși normotensivi, linezolid a intensificat creșterile tensiunii arteriale induse de utilizarea de pseudoefedrină și clorhidrat de fenilpropanolamină. Administrarea linezolid concomitent cu pseudoefedrină sau fenilpropanolamină a determinat creșteri medii ale tensiunii arteriale sistolice de ordinul a 30-40 mmHg, comparativ cu creșterile de 11-15 mmHg determinate de administrarea linezolid în monoterapie, de 14-18

mmHg la administrarea de pseudoefedrină sau fenilpropanolamină în monoterapie și de 8-11 mmHg la administrarea placebo. Nu s-au efectuat studii similare la subiecți hipertensivi. Se recomandă stabilirea treptată, cu atenție, a dozelor de medicamente cu acțiune vasopresoare, incluzând medicamentele dopaminergice, în vederea obținerii răspunsului dorit, atunci când se administrează concomitent cu linezolid.

Interacțiuni serotoninergice potențiale

La voluntari sănătoși s-au studiat interacțiunile potențiale inter-medicamente cu dextrometorfan. Subiecților li s-a administrat dextrometorfan (două doze de 20 mg la interval de 4 ore), cu sau fără linezolid. Nu s-au observat efecte asociate sindromului serotoninergic (confuzie, delir, neliniște, tremor, eritem facial tranzitoriu, diaforeză, febră) la subiecții sănătoși la care s-au administrat concomitent linezolid și dextrometorfan.

Experiență ulterioară punerii pe piață: a existat un raport referitor la un pacient care a prezentat efecte similare sindromului serotoninergic în timpul administrării concomitente de linezolid și dextrometorfan, care s-au remis la oprirea utilizării ambelor medicamente.

S-au raportat cazuri de sindrom serotoninergic în timpul utilizării clinice concomitente de linezolid cu medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioide. Prin urmare, deși administrarea concomitentă a acestora este contraindicată (vezi pct. 4.3), tratamentul pentru pacienții la care utilizarea concomitentă de linezolid cu medicamente serotoninergice este esențială este descris la pct. 4.4.

Utilizarea cu alimente cu conținut crescut de tiramină

Nu s-a observat vreun răspuns presor semnificativ la subiecții la care s-a administrat linezolid și mai puțin de 100 mg de tiramină. Aceasta sugerează că este necesar doar să se evite ingerarea de cantități excesive de alimente și băuturi cu conținut crescut de tiramină (de exemplu brânză maturată, extracte de drojdie, băuturi alcoolice nedistilate și produse fermentate din boabe de soia, cum este sosul de soia).

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Linezolid nu este metabolizat în mod detectabil prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP) și nu inhibă niciuna dintre izoformele semnificative ale CYP uman (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). În mod similar, linezolid nu induce izoenzymele P450 la șobolani. Prin urmare, nu se preconizează interacțiuni medicamentoase prin intermediul CYP450 în cazul utilizării de linezolid.

Rifampicină

Efectele rifampicinei asupra farmacocineticii linezolidului au fost studiate la șaisprezece voluntari adulți sănătoși, de sex masculin, cărora li s-a administrat linezolid 600 mg de două ori pe zi, timp de 2,5 zile, cu și fără rifampicină 600 mg, o dată pe zi, timp de 8 zile. Rifampicina a determinat scăderi ale valorilor C_{max} și ASC pentru linezolid cu un procent mediu de 21% [interval de încredere 90%: 15-27] și, respectiv, cu un procent mediu de 32% [interval de încredere 90%: 27-37]. Mecanismul acestei interacțiuni și semnificația sa clinică nu sunt cunoscute.

Warfarină

La adăugarea warfarinei la tratamentul cu linezolid, la starea de echilibru, a existat o reducere cu 10% a mediei valorilor INR maxime în cazul administrării concomitente, cu o reducere de 5% a ASC a valorilor INR. Datele provenite de la pacienții la care s-a administrat concomitent warfarină și linezolid sunt insuficiente pentru evaluarea semnificației clinice a acestor constatări, dacă aceasta există.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea linezolidului la gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.). Acest risc există, teoretic, și la om. Linezolidul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, adică numai dacă beneficiul potențial depășește riscul teoretic.

Alăptarea

Datele obținute din studiile efectuate la animale sugerează că linezolidul și metaboliții săi se pot elimina în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă înainte de și în timpul administrării.

Fertilitatea

În studiile la animale, linezolidul a determinat o reducere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției de amețeli sau simptome de tulburări de vedere (descrise la pct. 4.4 și 4.8) în timpul administrării de linezolid și trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apare vreunul dintre aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos furnizează o listă a reacțiilor adverse, cu frecvențe bazate pe datele complete privind cauzalitatea din studiile clinice care au inclus mai mult de 6 000 pacienți adulți, cărora li s-au administrat dozele de linezolid recomandate, timp de până la 28 zile.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost diaree (8,94%), greață (6,9%), vărsături (4,3%), cefalee (4,2%).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost cefalee, diaree, greață și vărsături. Aproximativ 3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul deoarece au prezentat reacții adverse legate de administrarea medicamentului.

Reacțiile adverse suplimentare, raportate din experiența ulterioară punerii pe piață sunt incluse în tabel la categoria de frecvență „Cu frecvență necunoscută”, deoarece frecvența reală nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacțiile adverse următoare au fost observate și raportate pe parcursul tratamentului cu linezolid și sunt clasificate în funcție de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$),

Foarte rare ($< 1/10\,000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)	Foarte rare ($< 1/10\,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	candidoză orală, candidoză vaginală, candidoză, infecții fungice	colită asociată antibioticelor, inclusiv colită pseudomembra noasă*, vaginită			
Tulburări hematologice și	trombocitopenie*, anemie* [†]	pancitopenie*, leucopenie*,	anemie sideroblastică*		mielosupresie*

limfatice		neutropenie, eozinofilie			
Tulburări ale sistemului imunitar			anafilaxie		
Tulburări metabolice și de nutriție		hiponatremie	acidoză lactică*		
Tulburări psihice	insomnie				
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, perturbare a gustului (gust metalic), amețeli	convulsii*, neuropatie periferică*, hipoestezie, parestzie			sindrom serotoninerpic**
Tulburări oculare		neuropatie optică*, vedere încețoșată*	modificări legate de defectul de câmp vizual*		nevrită optică*, pierdere a vederii*, modificare a acuității vizuale*, modificare a vizualizării culorilor*
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus			
Tulburări cardiace		aritmie (tahicardie)			
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială	accidente ischemice tranzitorii, flebită, tromboflebită			
Tulburări gastrointestinale	diaree, greață, vărsături, durere abdominală localizată sau generală, constipație, dispepsie	pancreatită, gastrită, distensie abdominală, xerostomie, glosită, scaune moi, stomatită, modificări ale culorii limbii sau afecțiuni la nivelul limbii	modificări ale culorii smălțului dinților		
Tulburări hepatobiliare	rezultate anormale ale probelor hepatice; valori plasmatic crescute ale AST, ALT sau	valori crescute ale bilirubinemiei totale			

	ale fosfatazei alcaline				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupție cutanată tranzitorie	angioedem, urticarie, dermatită, dermatită buloasă, diaforeză	necroliză epidermică toxică [#] , sindrom Stevens-Johnson [#] , hipersensibilitate, vasculită		alopecie
Tulburări renale și ale căilor urinare	valori crescute ale BUN	insuficiență renală, valori crescute ale creatininemiei, poliurie			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		afecțiune vulvovaginală			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, durere localizată	frisoane, fatigabilitate, durere la locul de injectare, sete crescută			
Investigații diagnostice	<u>Chimie</u> Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale LDH, creatinkinazei, lipazei, amilazei sau glicemiei postprandiale. Valori scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale proteinelor totale, albuminei, sodiului sau calciului. Valori crescute sau scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului și bicarbonatului. <u>Hematologie</u> Număr crescut de neutrofile	<u>Chimie</u> Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale sodiului sau calciului. Valori scăzute ale glicemiei postprandiale. Valori crescute sau scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale clorului. <u>Hematologie</u> Valori crescute			

	sau eozinofile. Valori scăzute ale hemoglobinei, hematocritului sau ale numărului de eritrocite. Valori crescute sau scăzute ale numărului de trombocite sau leucocite.	ale numărului de reticulocite. Valori scăzute ale numărului de neutrofile.			
--	---	--	--	--	--

* Vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.3 și 4.5

Frecvență a reacțiilor adverse estimată utilizând “Regula lui 3”

† Vezi mai jos

Următoarele reacții adverse la linezolid au fost considerate grave în cazuri izolate: durere abdominală localizată, accidente ischemice tranzitorii și hipertensiune arterială.

† În studiile clinice controlate în care s-a administrat linezolid timp de până la 28 zile, s-a raportat anemie la 2% dintre pacienți. Într-un program cu utilizarea medicamentului ca tratament de ultimă instanță, efectuat la pacienți cu infecții care pun viața în pericol și cu comorbidități subiacente, procentul de pacienți la care a apărut anemie la administrarea de linezolid timp de ≤ 28 zile a fost de 2,5% (33/1 326), comparativ cu 12,3% (53/430), când tratamentul a durat > 28 zile. Procentul de cazuri în care s-a raportat anemie gravă asociată medicamentului și care a necesitat transfuzii de sânge a fost de 9% (3/33) la pacienții tratați timp de ≤ 28 zile și de 15% (8/53) la cei tratați > 28 zile.

Copii și adolescenți

Datele referitoare la siguranță provenite din studii clinice efectuate la mai mult de 500 pacienți copii și adolescenți (de la naștere până la vârsta de 17 ani) nu indică faptul că profilul de siguranță al linezolid pentru pacienții copii și adolescenți diferă de cel pentru pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot specific.

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Totuși, următoarele informații se pot dovedi utile:

Se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, cu menținerea filtrării glomerulare. Aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, dar nu sunt disponibile date privind eliminarea linezolidului prin dializă peritoneală sau hemoperfuzie. Cei doi metaboliți primari ai linezolidului se elimină, de asemenea, într-o anumită măsură, prin hemodializă.

La șobolan, semnele de toxicitate apărute după administrarea de linezolid în doze de 3 000 mg/kg/zi au fost scăderea activității motorii și ataxia, în timp ce câinii tratați cu doze de 2 000 mg/kg/zi au prezentat vărsături

și tremor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antibacteriene, codul ATC: J01XX08.

Mecanism de acțiune

Linezolid este un medicament antibacterian de sinteză, care aparține unei noi clase de antimicrobiene, oxazolidinone. Acesta manifestă activitate *in vitro* împotriva bacteriilor aerobe Gram pozitiv și a microorganismelor anaerobe. Linezolidul inhibă selectiv sinteza proteinelor bacteriene prin intermediul unui mecanism de acțiune unic. În mod specific, se leagă la un situs de pe ribozomul bacterian (23S al subunității 50S) și împiedică formarea unui complex de inițiere funcțional al 70S, care reprezintă o componentă esențială a procesului de translație.

Efectul post-antibiotic (EPA) *in vitro* al linezolid pentru *Staphylococcus aureus* a fost de aproximativ 2 ore. La determinarea pe modele la animale, EPA *in vivo* a fost de 3,6 ore pentru *Staphylococcus aureus* și de 3,9 ore pentru *Streptococcus pneumoniae*. În studiile la animale, parametrul farmacodinamic cheie referitor la eficacitate a fost timpul în care concentrația plasmatică a linezolidului a depășit concentrația inhibitoare minimă (CIM) pentru microorganismul care determină infecția.

Valorile prag

Valorile prag pentru concentrația inhibitoare minimă (CIM) stabilite de „Comisia Europeană pentru testarea susceptibilității antimicrobiene” (EUCAST) pentru stafilococi și enterococi sunt Susceptibil ≤ 4 mg/l și Rezistent > 4 mg/l. Pentru streptococi (inclusiv *S. pneumoniae*) valorile prag sunt Susceptibil ≤ 2 mg/l și Rezistent > 4 mg/l.

Valorile prag neasociate unei specii pentru CIM sunt Susceptibil ≤ 2 mg/l și Rezistent > 4 mg/l. Valorile prag neasociate unei specii au fost determinate, în principal, pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuțiile CIM pentru anumite specii. Acestea trebuie utilizate numai pentru microorganismele pentru care nu s-a stabilit o valoare prag specifică, nu și pentru speciile la care testarea de susceptibilitate nu este recomandată.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp, pentru specii selectate, și sunt de dorit informații locale privind rezistența, în special când sunt tratate infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat sfatul unui expert, atunci când prevalența locală a rezistenței este de natură să determine nesiguranță cu privire la utilitatea medicamentului, cel puțin pentru unele tipuri de infecții.

Categorii
<u>Specii sensibile</u>
Microorganisme Gram pozitiv aerobe:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Stafilococi coagulazo-negativi
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococi de grup C
Streptococi de grup G
Microorganisme Gram pozitiv anaerobe:
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>

Specii de <i>Peptostreptococcus</i>
Specii rezistente
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Specii de <i>Neisseria</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Specii de <i>Pseudomonas</i>

* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru izolate bacteriene sensibile, în cadrul indicațiilor clinice terapeutice aprobate.

Cu toate că linezolid manifestă *in vitro* o anumită activitate împotriva *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, există date insuficiente pentru a demonstra eficacitatea clinică.

Rezistență

Rezistența încrucișată:

Mecanismul de acțiune al linezolid diferă de cel al altor clase de antibiotice. Studiile *in vitro* cu izolate clinice (incluzând stafilococi rezistenți la meticilină, enterococi rezistenți la vancomicină și streptococi rezistenți la penicilină și eritromicină) indică faptul că linezolid este, de obicei, activ împotriva microorganismelor rezistente la una sau mai multe alte clase de medicamente antimicrobiene.

Rezistența la linezolid este asociată cu mutații punctiforme la nivelul subunității 23S a ARN ribozomal.

La fel cum a fost documentat în cazul altor antibiotice, în cazul utilizării la pacienți cu infecții dificil de tratat și/sau pe perioade de timp prelungite, s-a observat pentru linezolid apariția unor reduceri ale susceptibilității.

S-a raportat rezistență la linezolid pentru enterococi, *Staphylococcus aureus* și stafilococi coagulazo-negativi. Aceasta a fost asociată, în general, cu perioade prelungite ale tratamentului și cu prezența unor materiale de protezare sau abcese nedrenate. Când se depistează în spital microorganisme rezistente la antibiotice, este importantă accentuarea protocoalelor de control al infecțiilor.

Informații din studiile clinice

Studii efectuate la copii și adolescenți:

Într-un studiu în regim deschis efectuat la copii cu vârsta de la naștere până la 11 ani, a fost comparată eficacitatea linezolidului (10 mg/kg la 8 ore) cu cea a vancomicinei (10-15 mg/kg la 6-24 ore) în ceea ce privește tratarea infecțiilor cauzate de germeni patogeni Gram pozitiv, suspecți sau dovediți a fi rezistenți (inclusiv pneumonie nosocomială, infecții complicate cutanate și ale structurilor pielii, bacteriemie asociată utilizării cateterelor, bacteriemie de cauză necunoscută și alte infecții). Ratele de vindecare clinică la populația evaluabilă din punct de vedere clinic au fost de 89,3% (134/150) pentru linezolid și de 84,5% (60/71) pentru vancomicină (ÎI 95%: -4,9, 14,6).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Substanța activă linezolid este reprezentată în principal de (s)-linezolid, care este activ din punct de vedere biologic și este metabolizat, formând derivați inactivi.

Absorbție

După administrare pe cale orală, linezolidul se absoarbe rapid și în proporție mare. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în interval de 2 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea linezolidului (după administrare orală și intravenoasă, conform unui studiu încrucișat) este completă (aproximativ 100%). Absorbția nu este în mod semnificativ influențată de alimente, iar absorbția în cazul utilizării suspensiei orale este similară cu cea a comprimatelor filmate.

S-a determinat că C_{max} și C_{min} plasmatice, (media și [deviația standard]) la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă de 2 ori pe zi a 600 mg linezolid au fost de 15,1 [2,5] mg/l și, respectiv, de 3,68 [2,68] mg/l.

Într-un alt studiu, după administrarea orală a dozei de 600 mg de 2 ori pe zi, până la atingerea stării de

echilibru, valorile determinate ale $C_{\max}$ și $C_{\min}$ au fost de 21,2 [5,8] mg/l și, respectiv, de 6,15 [2,94] mg/l. Starea de echilibru este atinsă în a doua zi de tratament.

Distribuție

La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție este în medie de 40-50 litri la adulții sănătoși, echivalent cu apa totală din organism. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 31% și nu este dependentă de concentrația plasmatică.

După administrarea de doze repetate, la un număr limitat de subiecți din studiile efectuate la voluntari, s-au determinat concentrațiile de linezolid în diferite lichide ale organismului. Raportul concentrațiilor de linezolid în salivă și în secreția glandelor sudoripare față de concentrația plasmatică a fost de 1,2:1 și, respectiv, de 0,55:1. Raportul dintre concentrațiile maxime la starea de echilibru $C_{\max}$ în lichidul interstițial și lichidul din celulele alveolare pulmonare a fost de 4,5:1 și, respectiv, 0,15:1. Într-un studiu clinic restrâns, efectuat la subiecți cu șunt ventriculo-peritoneal și meninge neinflamat semnificativ, după administrarea de doze repetate, raportul concentrațiilor maxime de linezolid la starea de echilibru $C_{\max}$ în lichidul cefalorahidian și în plasmă a fost de 0,7:1.

Metabolizare

Linezolidul este metabolizat în principal prin oxidarea inelului morfolinic, ducând în principal la formarea a doi derivați inactivi cu inel deschis ai acidului carboxilic; metabolitul acid aminoetoxiacetic (PNU-142300) și metabolitul hidroxietilglicină (PNU-142586). Metabolitul hidroxietilglicină (PNU-142586) este metabolitul predominant la om și se consideră că se formează prin intermediul unui proces non-enzimatic. Metabolitul acid aminoetoxiacetic (PNU-142300) este prezent în proporție mai mică. Au fost descriși și alți metaboliți minori, inactivi.

Eliminare

La pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară până la moderată, în condiții aferente stării de echilibru, linezolidul se excretă în principal în urină, sub formă de PNU-142586 (40%), medicament sub formă nemodificată (30%) și PNU-142300 (10%). În materiile fecale nu se regăsește, în principiu, medicament sub formă nemodificată, aproximativ 6% și 3% din fiecare doză apărând sub forma PNU-142586, respectiv PNU-142300. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linezolid atinge o medie de aproximativ 5-7 ore.

Clearance-ul non-renal reprezintă aproximativ 65% din clearance-ul total al linezolid. S-a observat un grad redus de non-liniaritate a clearance-ului, la creșterea dozelor de linezolid.

Acesta pare să fie determinat de clearance-ul renal și clearance-ul non-renal mai reduse la concentrații plasmatică mai mari de linezolid. Totuși, diferența la nivelul clearance-ului este redusă și nu se reflectă în timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală: După administrarea unei doze unice de 600 mg, a existat o creștere de 7-8 ori a expunerii la cei doi metaboliți principali ai linezolidului în plasmă la pacienții cu insuficiență renală severă (adică clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Totuși, nu a existat nicio creștere a ASC a medicamentului sub formă nemodificată. Deși o parte din metaboliții majori ai linezolidului se elimină prin hemodializă, concentrațiile plasmatică ale metaboliților după administrarea de doze unice de 600 mg, au fost în continuare considerabil mai crescute după dializă, comparativ cu cele observate la pacienți cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară până la moderată.

La 24 de pacienți cu insuficiență renală severă, dintre care 21 efectuau regulat ședințe de hemodializă, concentrațiile plasmatică maxime ale celor doi metaboliți majori după administrarea medicamentului timp de mai multe zile au fost de aproximativ 10 ori mai mari decât cele observate la pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime de linezolid nu au fost modificate.

Semnificația clinică a acestor constatări nu a fost stabilită, deoarece datele disponibile referitoare la siguranță sunt limitate în prezent (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică: Datele limitate indică faptul că farmacocinetica linezolidului, a PNU-142300 și PNU-142586 nu este modificată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasele Child-Pugh A sau B). Farmacocinetica linezolidului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost evaluată. Totuși, având în vedere că linezolidul este metabolizat prin intermediul unui proces non-enzimatic, nu se preconizează ca disfuncția hepatică să influențeze semnificativ metabolizarea acestuia (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani): Datele privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) sunt insuficiente și, prin urmare, utilizarea de linezolid la această grupă de vârstă nu este recomandată (vezi pct. 4.2). Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili recomandările privind dozele sigure și eficiente. Studiile de farmacocinetică arată că după administrarea de doze unice sau repetate la copii (cu vârste cuprinse între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutății exprimate în kg) a fost mai mare la copii decât la adulți, însă a scăzut o dată cu creșterea vârstei.

La copiii cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 12 ani, administrarea dozei de 10 mg/kg la interval de 8 ore a dus la o expunere aproximativ egală cu cea atinsă la administrarea dozei de 600 mg de două ori pe zi la adulți.

La nou-născuți cu vârsta sub 1 săptămână, clearance-ul sistemic al linezolidului (pe baza greutății exprimate în kg) crește rapid în prima săptămână de viață. Prin urmare, nou-născuții la care se administrează doza de 10 mg/kg la interval de 8 ore, zilnic, vor prezenta cea mai crescută expunere sistemică în prima zi după naștere. Totuși, nu se preconizează acumularea excesivă în cazul acestei scheme de administrare a dozelor în prima săptămână de viață, deoarece clearance-ul crește rapid în acea perioadă.

La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), farmacocinetica linezolidului este similară cu cea observată la adulți după administrarea unei doze de 600 mg. Prin urmare, adolescenții la care se administrează doza de 600 mg la interval de 12 ore, zilnic, vor prezenta o expunere similară cu cea observată la adulții la care se administrează aceeași doză.

La pacienții copii și adolescenți cu șunturi ventriculo-peritoneale la care s-a administrat doza de linezolid de 10 mg/kg fie la interval de 12 ore, fie la interval de 8 ore, s-au observat concentrații variabile de linezolid în lichidul cefalo-rahidian după administrarea de doze unice sau repetate de linezolid. Concentrațiile terapeutice nu au fost atinse sau menținute constant în LCR. Prin urmare, utilizarea linezolid pentru tratamentul empiric al pacienților copii și adolescenți cu infecții la nivelul sistemului nervos central nu este recomandată.

Pacienți vârstnici: Farmacocinetica linezolidului nu este semnificativ modificată la pacienții vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste.

Paciente: Femeile prezintă un volum al distribuției ușor mai redus decât cel al bărbaților, iar valoarea medie a clearance-ului este mai scăzută cu aproximativ 20% la corectarea în funcție de greutatea corporală. Concentrațiile plasmatice sunt mai crescute la femei, iar acest lucru poate fi atribuit parțial diferențelor de greutate corporală. Totuși, datorită faptului că valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al linezolid nu este semnificativ diferită la bărbați comparativ cu femeile, nu se preconizează o valoare substanțial mai crescută a concentrațiilor plasmatice la femei față de cea considerată a fi bine tolerată și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Linezolid a determinat scăderi ale fertilității și performanței reproductive la șobolanii adulți, în cazul administrării de doze care determină expuneri aproximativ egale cu cele obținute la om. La animalele mature din punct de vedere sexual aceste efecte au fost reversibile. Totuși, aceste efecte nu au fost reversibile la animalele tinere tratate cu linezolid, pe parcursul a aproape întregii perioade de maturizare sexuală. S-au observat o morfologie anormală a spermatozoizilor în testiculele șobolanilor adulți, precum și hipertrofie a celulelor epiteliale și hiperplazie la nivelul epididimului. Linezolid pare să afecteze maturizarea

spermatozoizilor la șobolani. Administrarea suplimentară de testosteron nu a influențat efectele linezolidului asupra potențialului fertil. La câinii tratați timp de o lună nu a fost observată hipertrofia epididimului, deși au fost vizibile modificări ale greutateii prostatei, testiculelor și a epididimului.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci și șobolani nu au evidențiat efecte teratogene la valori de expunere de 4 ori mai mari sau respectiv echivalente cu cele obținute la om. Aceleași concentrații de linezolid au provocat toxicitate maternă la șoareci și au fost corelate cu creșterea ratei mortalității embrionare, pierderea tuturor puilor proaspăt fătați, greutate mică a fetoșilor și accentuarea predispoziției genetice normale a variațiilor sternale la pui. La șobolani a fost observată o ușoară toxicitate maternă la valori de expunere inferioare celor terapeutice. A fost observată toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate mică la naștere, osificare redusă a sternului, scădere a ratei de supraviețuire a puilor și întârzieri ale creșterii. La împerechere, acești pui au prezentat, în mod dependent de doză, o creștere a ratei avorturilor, ceea ce corespunde cu scăderea fertilității. La iepure, greutatea mică la naștere a apărut doar în prezența toxicității materne (semne clinice, reducerea ratei creșterii greutateii și a consumului de hrană) la valori de expunere de 0,06 ori mai mici față de cele obținute în cazul administrării dozelor terapeutice la om, calculat pe baza ASC. Este cunoscută sensibilitatea speciei la efectul antibioticelor.

Linezolidul și metaboliții acestuia se elimină în laptele femelelor de șobolan aflate în perioada de lactație, iar concentrațiile observate au fost mai crescute decât concentrațiile plasmatice materne. Linezolid a produs mielosupresie reversibilă la șobolani și câini.

La șobolanii la care s-a administrat oral linezolid timp de 6 luni s-a observat degenerare axonală ușoară până la moderată, nereversibilă, a nervilor sciatici, la doze de 80 mg/kg/zi; s-a observat, de asemenea, degenerare minimă a nervului sciatic la un exemplar de sex masculin, la această concentrație a dozelor, la necropsia efectuată la analiza interimară la 3 luni. S-a efectuat evaluarea morfologică sensibilă a țesuturilor fixate cu perfuzie pentru a detecta dovezi de degenerare a nervului optic. La 2 din 3 șobolani de sex masculin a fost evidentă degenerarea minimă până la moderată a nervului optic, după 6 luni de administrare a dozelor însă, legătura directă cu medicamentul a fost echivocă, din cauza naturii acute a constatării și distribuției sale asimetrice. Degenerarea nervului optic observată a fost comparabilă microscopic cu degenerarea nervului optic spontană unilaterală raportată la șobolanii care îmbătrânesc și poate reprezenta o exacerbare a modificărilor subiacente obișnuite.

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc particular pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea, altele decât cele prezentate la alte puncte ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate/oncogenitate, din cauza duratei scurte de administrare și a lipsei de genotoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Amidon din porumb

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Hidroxiopropilceluloză (tip EF)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 3 mPas

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 6000

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/Al: cutie cu 10, 20, 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13184/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2015

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024