

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoxilid 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține linezolid 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă, ovale, biconvexe, plane pe ambele fețe, cu dimensiunile de 18,0 mm lungime și 9,0 mm lățime.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pneumoniilor nosocomiale.

Tratamentul pneumoniilor dobândite în comunitate.

Zoxilid este indicat la adulți în tratamentul pneumoniei comunitare dobândite și al pneumoniei nosocomiale, atunci când se cunoaște sau se suspectează că acestea sunt determinate de bacterii Gram-pozitive, sensibile. Pentru a determina în ce măsură linezolid reprezintă tratamentul adecvat, se va ține seama de rezultatele testelor microbiologice sau de informațiile privind prevalența rezistenței bacteriilor Gram-pozitive la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 5.1. pentru microorganismele sensibile).

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

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

Zoxilid este indicat la adulți pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi doar atunci când testarea microbiologică a stabilit cu certitudine că infecția este determinată de bacterii Gram-pozitive, sensibile.

Linezolid nu prezintă activitate împotriva infecțiilor determinate de germeni Gram-negativi.

Linezolid trebuie administrat numai pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi la care este cunoscută sau este presupusă existența unei infecții concomitente cu germeni Gram-negativi, doar dacă nu sunt disponibile opțiuni terapeutice alternative (vezi pct. 4.4).

În aceste condiții, trebuie inițiat tratamentul concomitent împotriva germenilor Gram-negativi.

Tratamentul cu linezolid trebuie inițiat doar într-un spital și doar la recomandarea unui medic specialist, cum este 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

Tratamentul de inițiere poate utiliza linezolid sub formă de soluție perfuzabilă, comprimate filmate sau suspensie orală. 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, de localizarea infecției și de gradul de severitate al acesteia, precum și de răspunsul clinic al pacientului.

Următoarele recomandări privind durata tratamentului reflectă datele utilizate în studiile clinice. Durate de tratament mai scurte pot fi adecvate în anumite tipuri de infecții, însă acestea nu au fost evaluate 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 nici doze mai mari decât cele recomandate și nici prelungirea duratei de tratament.

Dozele recomandate pentru comprimate sunt următoarele:

Infecții	Doza	Durata tratamentului
Pneumonie nosocomială	600 mg de 2 ori pe zi	10-14 zile consecutive
Pneumonie dobândită în comunitate	600 mg de 2 ori pe zi	
Infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi	600 mg de 2 ori pe zi	

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 ($CL_{CR} < 30$ 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% dintr-o doză de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, linezolidul trebuie administrat la pacienții care primesc un astfel de tratament, după ședința de dializă. Metaboliții primari ai linezolidului sunt îndepărtați parțial prin hemodializă, însă concentrațiile plasmatiche ale acestora după ședința de dializă rămân în continuare 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 care utilizează tratamente alternative pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, există datele clinice limitate și astfel, la acești pacienți, linezolidul trebuie administrat numai după evaluarea raportului risc/beneficiu (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Doza recomandată de linezolid trebuie administrată oral, de 2 ori pe zi.

Calea de administrare: administrare orală.

Comprimatele filmate pot fi administrate în afara meselor sau concomitent cu alimentele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la linezolid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Linezolidul nu trebuie administrat pacienților tratați cu medicamente care inhibă monoaminoxidazele A sau B (de exemplu: fenelzină, izocarboxazidă, selegilină, moclobemidă), sau în decurs de 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu oricare dintre aceste medicamente.

Cu excepția cazului în care există disponibile condiții pentru supravegherea și monitorizarea 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, tireotoxicoză, depresie bipolară, tulburări schizoafective, stări confuzionale acute;
- pacienți aflați în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente: inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.4), antidepresive triciclice, agoniști ai receptorilor serotoninergici 5-HT₁ (triptani), simpatomimetice cu acțiune directă sau indirectă (incluzând bronhodilatatoare adrenergice, pseudoefedrină și fenilpropanolamină), medicamente vasopresoare (de exemplu: epinefrină, norepinefrină), medicamente dopaminergice (de exemplu: dopamină, dobutamină), petidină sau buspironă.

Datele pe animale sugerează că linezolidul și metaboliții săi pot trece în laptele matern și, corespunzător, alăptarea trebuie întreruptă înainte și în timpul administrării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

La pacienții tratați cu linezolid a fost raportată mielosupresia (incluzând anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile unde rezultatul este cunoscut, după întreruperea tratamentului cu linezolid, parametrii hematologici afectați au revenit la valorile de dinaintea începerii tratamentului. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid ar putea fi expuși unui risc sporit de a prezenta discrazii sanguine comparativ cu pacienții mai tineri. Trombocitopenia poate să apară mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, indiferent dacă efectuează sau nu ședințe de dializă. Ca urmare, se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici la pacienții: cu anemie, granulocitopenie sau trombocitopenie preexistente; tratați concomitent cu medicamente care pot diminua concentrația de hemoglobină, numărul celulelor sanguine sau pot influența numărul de trombocite sau funcția acestora; cu insuficiență renală severă; la care tratamentul se prelungește peste intervalul de 10-14 zile. La acești pacienți, linezolidul trebuie administrat numai atunci când este posibilă monitorizarea strictă a concentrației de hemoglobină, a hemoleucogramei și a numărului de trombocite.

În cazul apariției mielosupresiei semnificative în timpul terapiei cu linezolid, tratamentul trebuie întrerupt, cu excepția cazurilor când continuarea acestuia este absolut necesară, iar în aceste situații trebuie monitorizată intensiv hemoleucograma și trebuie instituite măsurile adecvate de abordare terapeutică.

În plus, la pacienții tratați cu linezolid, indiferent de numărul inițial de celule sanguine, este recomandată monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei (incluzând concentrația hemoglobinei, numărul de trombocite, numărul total de leucocite și formula leucocitară).

În studiile clinice de tipul ”tratament de ultimă instanță” a fost raportată o incidență mai mare a anemiei grave la pacienții cărora li s-a administrat linezolid peste durata maximă recomandată de 28 de zile. Acești pacienți au necesitat mai frecvent transfuzii sanguine. Cazuri de anemie care au necesitat transfuzii sanguine au fost raportate, de asemenea, și după punerea pe piață, mai multe astfel de cazuri înregistrându-se la pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de peste 28 de zile.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de anemie sideroblastică. În cazurile în care momentul de debut este cunoscut, la majoritatea pacienților, tratamentul cu linezolid a fost administrat pe o perioadă mai mare de 28 de zile. Majoritatea pacienților au înregistrat o recuperare completă sau parțială în urma întreruperii tratamentului cu linezolid, cu sau fără tratament pentru anemie.

Dezechilibrul mortalității în cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu infecții sanguine Gram-pozitive determinate de prezența cateterului

Într-un studiu deschis efectuat la pacienți cu infecții grave determinate de prezența cateterului intravascular cărora li s-a administrat linezolid, a fost observată o rată a mortalității crescută comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat vancomicină/dicloxacilină/oxacilină [78/363 (21,5%) comparativ cu 58/363 (16,0%)]. Principalul factor care a influențat rata mortalității a fost reprezentat de starea clinică la debutul infecției cu bacterii Gram-pozitive. Rata mortalității a fost similară la pacienții cu infecții determinate doar de bacterii Gram-pozitive (raport de probabilitate 0,96%; interval de încredere 95%; 0,58-1,59) dar a fost semnificativ mai mare ($p=0,0162$) la grupul tratat cu linezolid, la pacienți care au avut orice alt germen patogen sau la pacienți care nu au avut niciun germen patogen la debut (raport de probabilitate 2,48; interval de încredere 95%: 1,38-4,46).

Cea mai mare diferență a apărut în timpul tratamentului și în următoarele 7 zile de la întreruperea administrării medicamentului de studiu clinic. În timpul studiului, în grupul de tratament cu linezolid mai mulți pacienți au dezvoltat o infecție cu germeni patogeni Gram-negativi și au decedat ca urmare a infecțiilor cu acești germeni patogeni Gram-negativi și a infecțiilor polimicrobiene. Din acest motiv, linezolidul trebuie administrat pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi la care este cunoscută sau este presupusă existența infecției concomitente cu germeni Gram-negativi, doar dacă nu sunt disponibile alternative terapeutice (vezi pct. 4.1). În această situație, trebuie inițiat tratamentul concomitent împotriva germenilor Gram-negativi.

Diaree și colită asociate tratamentului cu antibiotice

Diareea și colita asociate tratamentului cu antibiotice, inclusiv colita pseudomembranoasă și diareea asociată infecției cu *Clostridium difficile*, au fost raportate în asociere cu utilizarea a aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, printre care și linezolid, și pot varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită fatală. Prin urmare, este important ca acest diagnostic să fie luat în calcul la pacienții care prezintă diaree severă în timpul tratamentului sau după tratamentul cu linezolid. În cazurile în care se suspectează sau se confirmă prezența diareei sau a colitei asociate tratamentului antibiotic, se recomandă întreruperea tratamentului cu medicamentele antibacteriene, inclusiv linezolid, și instituirea fără întârziere a măsurilor adecvate de tratament. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în acest caz.

Acidoză lactică

În cazul utilizării linezolidului au fost raportate cazuri de acidoză lactică. Pacienților care dezvoltă semne și simptome de acidoză metabolică, inclusiv greață sau vărsături recurente, dureri abdominale, valori mici ale concentrațiilor bicarbonatului sau hiperventilație în timpul tratamentului cu linezolid, trebuie să li se acorde asistență medicală de urgență. În cazul apariției acidozei lactice, beneficiul continuării tratamentului cu linezolid trebuie evaluat în funcție de potențialele riscuri.

Disfuncție mitocondrială

Linezolidul inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Evenimente adverse, cum sunt acidoza lactică, anemia și neuropatia (optică și periferică), pot apărea ca rezultat al acestei inhibiții; aceste evenimente sunt mai frecvente la utilizarea medicamentului pe o perioadă mai lungă de 28 de zile.

Sindrom serotoninergic

Au fost raportate spontan cazuri de sindrom serotoninergic asociat administrării concomitente de linezolid și medicamente serotoninergice, incluzând antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Ca urmare, administrarea concomitentă a linezolidului cu medicamente serotoninergice este contraindicată (vezi pct. 4.3), cu excepția cazurilor când utilizarea concomitentă a linezolidului și medicamentelor serotoninergice este absolut necesară. În aceste cazuri, pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se observa apariția semnelor și simptomelor sindromului serotoninergic, de exemplu: deficit cognitiv, hiperpirexie, hiperreflexie și lipsa coordonării. În cazul apariției semnelor și simptomelor sindromului serotoninergic, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu unul sau cu ambele medicamente; dacă se întrerupe tratamentul cu medicamentul serotoninergic administrat concomitent, pot să apară simptome de întrerupere.

Neuropatie periferică și optică

La pacienți tratați cu linezolid au fost raportate cazuri de neuropatie periferică, precum și cazuri de neuropatie optică și de nevrită optică ce a progresat uneori până la pierderea vederii; aceste raportări au provenit mai ales de la pacienți tratați pe perioade mai lungi decât cea maximă recomandată de 28 de zile.

Toți pacienții trebuie avertizați să raporteze simptome ale tulburărilor de vedere, de exemplu, modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defecte ale câmpului vizual. În astfel de cazuri, se recomandă evaluarea de urgență și consult oftalmologic,

dacă este necesar. La pacienții tratați cu Zoxilid pe perioade mai mari decât perioada recomandată de 28 de zile, funcția lor vizuală trebuie monitorizată cu regularitate.

Dacă apare neuropatia periferică sau optică, beneficiul continuării tratamentului cu Zoxilid trebuie evaluat în funcție de potențialele riscuri.

Este posibil să existe un risc sporit de neuropatii în cazul utilizării linezolidului la pacienți cărora li se administrează în prezent sau cărora li s-au administrat recent medicamente antimicobacteriene pentru tratamentul tuberculozei.

Convulsii

La pacienții tratați cu linezolid a fost raportată apariția convulsiilor. În cele mai multe dintre aceste cazuri, au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru apariția convulsiilor. Pacienții trebuie avertizați să-și informeze medicul curant dacă au avut convulsii în antecedente.

Inhibitorii monoaminoxidazei

Linezolidul este un inhibitor reversibil și neselectiv al monoaminoxidazei (MAO); cu toate acestea, la dozele terapeutice utilizate în terapia antibacteriană, nu exercită niciun efect antidepresiv. Există date foarte limitate din studiile clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță ale linezolidului, atunci când este administrat pacienților cu boli preexistente și/sau tratamente concomitente, care ar putea să îi pună în pericol prin inhibarea MAO. Prin urmare, administrarea linezolidului nu este recomandată în aceste situații, decât dacă sunt posibile supravegherea atentă și monitorizarea pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea cu alimente bogate în tiramină

Pacienții trebuie avertizați să nu consume cantități mari de alimente bogate în tiramină (vezi pct. 4.5).

Suprainfecție

Efectele tratamentului cu linezolid asupra florei saprofite nu au fost evaluate în studii clinice.

Ocazional, administrarea antibioticelor poate determina dezvoltarea în exces a microorganismelor rezistente. De exemplu, aproximativ 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de linezolid au prezentat în timpul studiilor clinice candidoză indusă medicamentos. În cazurile în care apare suprainfecția în timpul tratamentului, trebuie instituite măsuri terapeutice adecvate.

Grupe speciale de pacienți

Linezolidul trebuie administrat cu prudență maximă la pacienții cu insuficiență renală severă și doar atunci când se consideră că beneficiul anticipat justifică riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Este recomandat ca linezolidul să fie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă doar atunci când se consideră că beneficiul anticipat justifică riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Afectarea fertilității

Linezolidul a scăzut în mod reversibil fertilitatea și a indus o morfologie anormală a spermatozoizilor la șobolanii masculi adulți, la niveluri de expunere aproximativ egale cu cele estimate la om; nu sunt cunoscute posibilele efecte ale linezolidului asupra aparatului reproducător masculin la om (vezi pct. 5.3).

Studii clinice

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea linezolidului în cazul administrării pe perioade mai mari de 28 de zile.

În studiile clinice controlate nu au fost incluși pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, decubit sau

leziuni ischemice, arsuri severe sau gangrenă. Ca urmare, experiența privind utilizarea linezolidului la acești pacienți este limitată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai monoaminoxidazei

Linezolidul este un inhibitor reversibil și neselectiv al monoaminoxidazei (IMAO). Există date foarte limitate din studiile clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță ale linezolidului, atunci când este administrat pacienților cu sau tratamente concomitente, care ar putea să îi pună în pericol prin inhibarea MAO. Prin urmare, administrarea linezolidului nu este recomandată în aceste situații, decât dacă sunt posibile supravegherea atentă și monitorizarea pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni potențiale care determină creșterea tensiunii arteriale

Studiile clinice efectuate pe voluntari sănătoși normotensivi au arătat că linezolidul a sporit creșterea tensiunii arteriale determinată de pseudoefedrină și clorhidrat de fenilpropanolamină. Administrarea concomitentă a linezolidului cu pseudoefedrină sau cu fenilpropanolamină a avut ca rezultat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice cu 30-40 mm Hg, comparativ cu creșterea cu 11-15 mm Hg înregistrată după administrarea linezolidului în monoterapie, cu 14-18 mm Hg înregistrată după administrarea de pseudoefedrină sau de fenilpropanolamină în monoterapie sau cu 8-11 mm Hg după administrarea de placebo. Nu au fost efectuate studii similare la pacienții hipertensivi. Când sunt administrate concomitent cu linezolidul, dozele medicamentelor cu acțiune vasopresoare, incluzând medicamentele dopaminergice, trebuie crescute treptat, pentru a se obține valoarea dorită a tensiunii arteriale.

Interacțiuni serotoninergice potențiale

Posibila interacțiune medicamentoasă cu dextrometorfan a fost studiată la voluntarii sănătoși. Subiecților li s-a administrat dextrometorfan (2 doze de 20 de mg, administrate la interval de 4 ore) cu sau fără linezolid. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat linezolid și dextrometorfan nu au fost observate semne ale sindromului serotoninergic (confuzie, delir, neliniște, tremor, eritem facial tranzitoriu, diaforeză, febră).

Experiența după punerea pe piață: a fost raportat cazul unui pacient care a prezentat semne asemănătoare sindromului serotoninergic în timpul tratamentului cu linezolid și dextrometorfan, care au dispărut după întreruperea administrării ambelor medicamente.

În practica clinică au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic în timpul administrării linezolidului concomitent cu medicamente serotoninergice incluzând antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Ca urmare, în timp ce administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3), este necesară o abordare terapeutică corespunzătoare a pacienților la care este esențial tratamentul cu linezolid și medicamente serotoninergice, așa cum este prezentată la pct. 4.4.

Utilizarea cu alimente bogate în tiramină

La subiecții care au utilizat concomitent linezolid și tiramină în doză mai mică de 100 mg, nu a fost observat un răspuns presor semnificativ. Această observație arată faptul că este suficient să se evite ingerarea unor cantități excesive de alimente și băuturi ce conțin cantități mari de tiramină (de exemplu: brânză fermentată, extracte din drojdie, băuturi alcoolice nedistilate și produse fermentate din soia, cum este sosul de soia).

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Linezolidul nu este metabolizat semnificativ de către sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) și nu inhibă niciuna dintre izoenzimele CYP cu importanță clinică la om (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). În mod similar, linezolidul nu are acțiune inductorie asupra izoenzimelor

citocromului P450 la șobolani. Ca urmare, pentru linezolid nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul CYP450.

Rifampicină

Efectul administrării rifampicinei asupra profilului farmacocinetic al linezolidului a fost studiat pe un număr de 16 voluntari adulți, de sex masculin, cărora li s-a administrat o doză de 600 mg de linezolid de 2 ori pe zi, timp de 2,5 zile, în monoterapie sau în asociere cu rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 8 zile. Rifampicina a determinat scăderea concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a linezolidului și a ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) cu o valoare medie de 21% [interval de încredere 90%, 15, 27], respectiv 32% [interval de încredere 90%, 27, 37]. Nu se cunosc mecanismul de acțiune și semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Warfarină

Adăugarea warfarinei la tratamentul cu linezolid, atunci când concentrația plasmatică a acestuia a atins starea de echilibru, a determinat o scădere medie cu 10% a valorii maxime a INR și de 5% a ASC a INR. Datele obținute de la pacienții la care s-a administrat concomitent warfarină și linezolid nu sunt suficiente pentru a putea stabili semnificația clinică a acestor observații, dacă aceasta există.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea de linezolid la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Există un risc potențial pentru om.

Linezolid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, adică doar dacă potențialele beneficii sunt mai mari decât riscul teoretic.

Alăptarea

Datele obținute din studiile efectuate la animale sugerează că linezolid și metaboliții săi pot trece în laptele matern și, în consecință, alăptarea trebuie întreruptă înainte de administrare și pe tot parcursul administrării.

Fertilitatea

Linezolid a cauzat o reducere a fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

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

În timpul tratamentului cu linezolid, pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției amețelilor sau a simptomelor de afectare a acuității vizuale (așa cum este descris la pct. 4.4 și 4.8) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă oricare dintre aceste simptome apar.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă o listă a reacțiilor adverse, cu frecvența acestora bazată pe datele complete privind cauzalitatea din studiile clinice în care au fost incluși mai mult de 2000 de pacienți adulți, care au fost tratați cu doze recomandate de linezolid timp de până la 28 de zile.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost: diaree (8,4%), cefalee (6,5%), greață (6,3%) și vărsături (4,0%).

Reacțiile adverse determinate de administrarea medicamentului cel mai frecvent raportate, 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 de după punerea pe piață a medicamentului sunt incluse în tabel în categoria „cu frecvență necunoscută”, întrucât frecvența efectivă nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții adverse de mai jos au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu linezolid cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	candidoză, candidoză orală, candidoză vaginală,	vaginită	colită asociată tratamentului cu antibiotice, inclusiv colită pseudomem-		

Aparate, organe și sisteme	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	infecții fungice		branoasă*		
Tulburări hematologice și limfatice	anemie*†	neutropenie, trombocitopenie*, leucopenie*, eozinofilie	pancitopenie*		mielosupresie*, anemie sideroblastică*
Tulburări ale sistemului imunitar					anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție		hiponatremie			acidoză lactică*
Tulburări psihice	insomnie				
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, alterarea gustului (gust metalic), amețeală	convulsii*, hipoestezie, parestezie			sindrom serotoninergic** neuropatie periferică*
Tulburări oculare		vedere încețoșată*	modificări asociate defectelor de câmp vizual*		neuropatie optică*, nevrită optică*, pierderea vederii*, modificări ale acuității vizuale*, modificări ale percepției vizuale a culorii*
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus			
Tulburări cardiace		aritmie (tahicardie)			
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială	accident ischemic tranzitoriu, flebită, tromboflebită			

Tulburări gastro-intestinale	diaree, greață, vărsături, dureri abdominale localizate sau generalizate, constipație, dispepsie	pancreatită, gastrită, distensie abdominală, xerostomie, glosită, fecale lipsite de consistență, stomatită, modificări ale culorii limbii sau afecțiuni la nivelul limbii	decolorare superficială a dinților		
Tulburări hepatobiliare	valori neobișnuite ale testelor funcției hepatice; concentrații crescute ale AST, ALT sau ale fosfatazei alcaline	creșterea bilirubinei totale			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupții cutanate tranzitorii	urticarie, dermatită, diaforeză			manifestări cutanate buloase asemănătoare celor descrise în cadrul sindromului Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, angioedem, alopecie
Tulburări renale și ale căilor urinare	concentrații crescute de azot ureic sanguin (BUN)	insuficiență renală, concentrații crescute ale creatininei, poliurie			

Tulburări ale aparatului genital și sânelui		afecțiuni vulvovaginale			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, durere localizată	frisoane, fatigabilitate, durere la locul injectării, sete intensă			
Investigații diagnostice	<p><u>Chimie</u></p> <p>Creșterea concentrațiilor LDH, creatinkinazei, lipazei, amilazei sau a glicemiei postprandiale. Scăderea concentrațiilor proteinelor totale, albuminei, sodiului sau calciului. Creșterea sau scăderea concentrațiilor de potasiu sau bicarbonat.</p> <p><u>Hematologie</u></p> <p>Creșterea numărului de neutrofile sau eozinofile. Scăderea concentrației hemoglobinei, hematocritului sau a numărului de hematii. Creșterea sau scăderea numărului trombocitelor sau leucocitelor.</p>	<p><u>Chimie</u></p> <p>Creșterea concentrațiilor de sodiu sau calciu. Scăderea glicemiei postprandiale. Creșterea sau scăderea cloremiei.</p> <p><u>Hematologie</u></p> <p>Creșterea numărului de reticulocite. Scăderea numărului de neutrofile.</p>			

- * Vezi pct. 4.4
- ** Vezi pct. 4.3 și 4.5
- † Vezi mai jos

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

† În studii clinice controlate în care linezolid a fost administrat pe o perioadă de până la 28 de zile, anemia a fost raportată la 2,0% din pacienți. Într-un program tip “tratament de ultimă instanță” la pacienți cu infecții care pot pune în pericol viața și co-morbidități preexistente, procentul pacienților la care a apărut anemie, în cazul administrării tratamentului cu linezolid pe o perioadă de maximum 28 de zile, a fost de 2,5 % (33/1326), comparativ cu 12,3 % (53/430) în cazul tratamentului ce a depășit 28 de zile. Procentul cazurilor la care anemia gravă a fost raportată ca fiind determinată de tratament și care a necesitat transfuzii sanguine a fost de 9 % (3/33) la pacienții tratați pe o perioadă de până la maximum 28 de zile, și de 15 % (8/53) la cei tratați pe o perioadă de peste 28 de zile.

Copii și adolescenți

Datele de siguranță din studii clinice bazate pe un eșantion de peste 500 de pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 0 și 17 ani) nu indică o diferență a profilului de siguranță al linezolidului la pacienții copii și adolescenți comparativ cu 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 direct la

Agenția 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 au fost raportate cazuri de supradozaj. Cu toate acestea, următoarele informații se pot dovedi utile:

Se recomandă asocierea tratamentului de susținere a funcțiilor vitale împreună cu menținerea filtrării glomerulare. Aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, însă nu există date disponibile cu privire la eliminarea linezolidului prin dializă peritoneală sau hemoperfuzie. Cei doi metaboliți principali ai linezolidului sunt de asemenea eliminați prin hemodializă într-o proporție oarecare.

La șobolan, semnele de toxicitate apărute după administrarea unor doze de linezolid de 3000 mg/kg și zi au fost scăderea activității motorii și ataxia, în timp ce câinii tratați cu 2000 mg/kg și zi au prezentat vărsături și tremor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antibacteriene, codul ATC: J01XX08

Proprietăți generale

Linezolidul este un medicament antibacterian de sinteză care aparține unei clase noi de medicamente antimicrobiene, numită oxazolidinone. *In vitro*, este activ împotriva bacteriilor aerobe Gram-pozitive și a microorganismelor anaerobe. Linezolidul inhibă selectiv sinteza proteică bacteriană printr-un mecanism de acțiune unic. Se leagă specific de un situs al ribozomului bacterian (23S de pe subunitatea 50S) și previne formarea unui complex funcțional de inițiere 70S, acesta fiind un component esențial al procesului de translație.

In vitro, efectul postantibiotic (EPA) al linezolidului asupra *Staphylococcus aureus* a fost de aproximativ 2 ore. Măsurat pe modele animale, EPA *in vivo* a fost de 3,6 ore pentru *Staphylococcus aureus* și de 3,9 ore pentru *Streptococcus pneumoniae*. În cadrul studiilor efectuate la animale, cel mai important parametru farmacodinamic pentru eficacitatea linezolid este durata de timp în care concentrația plasmatică este menținută peste concentrația minimă inhibitorie pentru germenul infectant.

Valorile prag

Valorile prag pentru concentrația minimă inhibitorie (CMI) 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 CMI 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 CMI 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, pentru speciile selectate, în funcție de zona geografică și de timp și sunt de dorit informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul tratamentului infecțiilor severe. La nevoie, trebuie solicitată opinia experților atunci când prevalența locală a rezistenței este atât de mare încât utilitatea antibioticului, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții, este discutabilă.

Categoria

Specii sensibile

Microorganisme Gram-pozitive, aerobe:

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Stafilococi coagulazo-negativi

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Streptococi de grup C

Streptococi de grup G

Microorganisme Gram-pozitive, anaerobe:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Specii *Peptostreptococcus*

Specii rezistente

Haemophilus

influenzae

Moraxella catarrhalis

Specii *Neisseria*

Enterobacteriaceae

Specii *Pseudomonas*

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

Cu toate că, *in vitro*, linezolid prezintă o oarecare acțiune și împotriva tulpinilor de *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, nu există suficiente date pentru a demonstra eficacitatea clinică.

Rezistență

Rezistența încrucișată

Mecanismul de acțiune al linezolidului diferă de cel al altor clase de antibiotice. Studiile *in vitro* efectuate pe izolate bacteriene clinice (ce includeau stafilococi metilino-rezistenți, enterococi vancomicino- rezistenți și streptococi penicilino- și eritromicino-rezistenți) au arătat că, de regulă, linezolidul este activ împotriva microorganismelor care sunt 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.

Similar documentării în cazul altor antibiotice, atunci când este utilizat la pacienții ce prezintă infecții greu de tratat și/sau pe perioade îndelungate de timp, s-a observat și în cazul linezolidului o scădere emergentă a sensibilității. Rezistența la linezolid a fost raportată în cazul enterococilor, a *Staphylococcus aureus* și a stafilococilor coagulazo-negativi. Acest lucru a fost asociat cu o terapie de lungă durată și cu utilizarea materialelor protetice sau cu existența absceselor nedrenate. În cazul infecțiilor spitalicești cu tulpini rezistente este important să se pună accent pe protocoale de control al infecției.

Informații din studiile clinice

Studii la copii și adolescenți:

În cadrul unui studiu deschis, eficacitatea linezolidului (10 mg/kg la 8 ore) a fost comparată cu cea a vancomicinei (10-15 mg/kg la 6-24 ore) în tratarea infecțiilor cauzate de patogeni Gram-pozitivi suspecți sau dovediți (inclusiv pneumonie nosocomială, infecții complicate cutanate și ale structurilor pielii, bacteriemie determinată de prezența cateterului, bacteriemie de etiologie necunoscută și alte infecții) la copii cu vârste cuprinse între 0 și 11 ani. Ratele de vindecare clinică la populația evaluabilă clinic au fost de 89,3% (134/150) pentru linezolid, respectiv 84,5% (60/71) pentru vancomicină (interval de încredere 95%: - 4,9, 14,6) .

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Zoxilid conține în principal (s)-linezolid, care este substanța biologic activă și care este metabolizată în derivați inactivi.

Absorbție

După administrare pe cale orală, linezolidul se absoarbe rapid și în proporție mare. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a linezolidului (după administrare orală și intravenoasă, conform unui studiu încrucișat) este completă (aproximativ 100%). Absorbția nu este afectată în mod semnificativ de către alimente iar absorbția din suspensia orală este similară cu cea obținută din comprimatele 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 15,1 [2,5] mg/l și respectiv 3,68 [2,68] mg/l.

Într-un alt studiu, după administrarea orală a 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 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 plasmatice este de aproximativ 31% și nu este dependentă de concentrație.

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

Metabolizare

Linezolidul este metabolizat în principal prin oxidarea inelului morfolinic, ducând în principal la formarea a 2 derivați inactivi de acid carboxilic cu ciclul deschis: metabolitul acid aminoetoxiacetic (PNU-142300) și metabolitul hidroxietilglicină (PNU-142586). Metabolitul hidroxietilglicină (PNU- 142586) reprezintă metabolitul principal la om și se presupune că se formează printr-un proces non- enzimatic. Metabolitul acid aminoetoxiacetic (PNU-142300) se formează în cantități mai mici. Au fost descriși și alți metaboliți inactivi, cu importanță minoră.

Eliminare

La pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară până la moderată, la starea de echilibru linezolidul se excretă în principal prin urină sub formă de PNU-142586 (40%), nemodificat (30%) și ca PNU-142300 (10%). Teoretic, nu se găsesc urme de linezolid

nemetabolizat în materiile fecale, în timp ce aproximativ 6 %, respectiv 3 % din fiecare doză apare sub formă de PNU-142586, respectiv PNU-142300. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al linezolidului este în medie de 5 până la 7 ore.

Clearance-ul non-renal reprezintă aproximativ 65% din clearance-ul total al linezolidului. În condițiile creșterii dozelor de linezolid, se observă un grad ușor de disproporționalitate a clearanceului. Aceasta pare să se datoreze unui clearance renal și non-renal mic la concentrații mai mari de linezolid. Cu toate acestea, diferența în clearance este mică și nu se reflectă în timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală:

După administrarea unei doze unice de 600 mg, a existat o creștere de 7 până la 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). Cu toate acestea, nu a existat nicio creștere a ASC a medicamentului sub formă nemodificată. Cu toate că o parte din metaboliții majori ai linezolidului se elimină prin hemodializă, concentrațiile plasmatice 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 plasmatice maxime ale celor doi metaboliți principali, după administrarea de linezolid timp de câteva zile, au fost de 10 ori mai mari decât cele observate la pacienți cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale linezolidului ca atare nu au fost afectate.

Deoarece în prezent datele privind siguranța sunt limitate, semnificația clinică a acestor observații nu a fost stabilită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Date limitate indică faptul că farmacocinetica linezolidului, a PNU- 142300 și a PNU-142586 nu este influențată 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. Cu toate acestea, deoarece linezolidul este metabolizat printr-un proces neenzimatic, se estimează că afectarea funcției hepatice nu modifică semnificativ metabolizarea linezolidului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani):

Nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) și prin urmare, nu este recomandată administrarea linezolidului la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2). Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili doza sigură și eficace. 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 greutatei exprimate în kg corp) a fost mai mare la copii decât la adulți, însă a scăzut odată cu creșterea vârstei.

La copiii cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 12 ani, administrarea a 10 mg/kg la fiecare 8 ore zilnic, a determinat o expunere echivalentă cu cea obținută prin administrarea a 600 mg de 2 ori pe zi la adulți.

La nou-născuți în vârstă de până la o săptămână, clearance-ul sistemic al linezolidului (pe baza greutatei exprimate în kg corp) crește rapid în prima săptămână de viață. Ca urmare, nou-născuții

căroră li se administrează 10 mg/kg la fiecare 8 ore zilnic, au cea mai mare expunere în prima zi de viață. Cu toate acestea, nu se estimează acumularea excesivă pentru această schemă de administrare, în timpul primei săptămâni de viață, deoarece clearance-ul crește rapid în această perioadă.

La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), farmacocinetica linezolidului este similară cu cea de la adulți în cazul administrării dozei de 600 mg. Ca urmare, adolescenții căroră li se administrează zilnic 600 mg la fiecare 12 ore vor avea o expunere similară cu cea observată la adulții care primesc aceeași doză.

La copiii și adolescenți cu șunt ventriculo-peritoneal căroră li s-a administrat linezolid 10 mg/kg la 12 ore sau la 8 ore, au fost observate concentrații variabile ale linezolidului în lichidul cefalorahidian (LCR) în urma administrării fie de doze unice, fie de doze repetate. Nu s-a reușit atingerea sau menținerea concentrațiilor terapeutice în LCR. Ca urmare, nu se recomandă administrarea linezolidului pentru tratamentul empiric al infecțiilor sistemului nervos central la copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici:

Farmacocinetica linezolidului nu este modificată semnificativ la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Femei:

Femeile prezintă un volum de distribuție puțin mai mic comparativ cu bărbații și clearance-ul plasmatic mediu este scăzut cu aproximativ 20% raportat la greutate. Concentrațiile plasmatice sunt mai mari la femei și pot fi parțial atribuite diferențelor de greutate. Deoarece timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a linezolidului nu este diferit semnificativ la bărbați față de femei, nu se așteaptă la femei creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice peste cele cunoscute ca fiind bine tolerate, și, ca urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Linezolidul scade fertilitatea și capacitatea de reproducere la șobolanii masculi la nivele de expunere aproximativ egale cu cele estimate la om. Aceste efecte au fost reversibile la șobolanii maturizați din punct de vedere sexual. Cu toate acestea, aceste efecte nu au fost reversibile și în cazul animalelor tinere tratate cu linezolid pe aproape toată durata maturizării sexuale. Au fost observate morfologia anormală a spermatozoizilor din testiculele șobolanilor masculi adulți și hipertrofia celulelor epiteliale, precum și hiperplazia epididimului. Se pare că linezolidul afectează maturarea spermatozoizilor de șobolan. 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, cu toate că au fost vizibile modificări ale greutatei prostatei, testiculelor și a epididimului.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șoareci și șobolani nu au demonstrat efecte teratogene la niveluri de expunere de 4 ori mai mari sau respectiv echivalente cu cele estimate 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 fetușilor și accentuarea predispoziției genetice normale a variațiilor sternale la urmașii de șoarece. La șobolani, a fost observată o ușoară toxicitate maternă la niveluri de expunere inferioare celor terapeutice. Au fost observate toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate mică la naștere, osificarea redusă a sternului, scăderea 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 greutatei și a consumului de hrană) la niveluri de expunere de 0,06 ori mai mici față de dozele terapeutice la om, calculat pe baza ASC. Este cunoscută sensibilitatea speciei la efectul antibioticelor.

La șobolan, linezolidul și metaboliții săi se excretă în laptele femelelor, concentrațiile măsurate fiind mai mari decât cele din plasmă.

Linezolidul produce mielosupresie reversibilă la șobolan și câine.

După administrarea linezolid pe cale orală timp de 6 luni la șobolan, a fost observată degenerare axonală ireversibilă, de intensitate ușoară către moderată, a nervului sciatic la doza de 80 mg/kg și zi; un grad minim de degenerare a nervului sciatic a fost observat de asemenea și la un mascul care a primit această doză, în urma unei disecții interimare efectuate după 3 luni. A fost efectuată o evaluare morfofopatologică atentă a țesuturilor perfuzate fixate, pentru a decela degenerescența nervului optic. După 6 luni de administrare, la 2 din 3 șobolani masculi a fost observată degenerescența nervului optic de intensitate ușoară până la moderată, dar relația directă cu administrarea medicamentului a fost nesigură din cauza caracterului recent al observației și distribuției asimetrice a rezultatelor. Din punct de vedere microscopic, degenerescența nervului optic observată a fost asemănătoare cu degenerescența spontană, unilaterală a nervului optic observată la șobolani maturi și poate fi o accentuare a unei modificări obișnuite de fond.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc particular pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea și genotoxicitatea după doze repetate, 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

Nucleul:

Celuloză microcristalină
Amidon din porumb
Hidroxiopropilceluloză
Amidon glicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Macrogol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister opace din PVC-PVdC/Al.

Mărimea de ambalaj: cutie cu 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 sau 100 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD prevăzut cu capac din plastic cu sistem de siguranță pentru copii și cu agent de deshidratare (agent de deshidratare silicagel într-un recipient).

Mărime de ambalaj: flacon cu 20 de 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

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos str.,

3011 Limassol,

Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15040/2023/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023