

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Linezolid Demo 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml conține linezolid 2 mg. Fiecare flacon de 300 ml conține linezolid 600 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare 1 ml de Linezolid Demo soluție conține glucoză 45,7 mg (13,7 g glucoză într-un flacon de 300 ml).

Fiecare 1 ml de Linezolid Demo soluție conține sodiu 0,38 mg (114 mg sodiu într-un flacon de 300 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție izotonică limpede, incoloră până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Pneumonie nosocomială.
- Pneumonie dobândită în comunitate.

Linezolid Demo este indicat la adulți în tratamentul pneumoniei comunitare și al pneumoniei nosocomiale, atunci când se cunoaște sau se suspectează că este cauzată de bacterii Gram-pozitive sensibile. Atunci când se stabilește dacă Linezolid Demo constituie sau nu un tratament adecvat, se vor lua în considerare rezultatele testelor microbiologice sau informațiile privind prevalența rezistenței bacteriilor Gram-pozitive la medicamentele antibacteriene. (Vezi pct. 5.1 pentru organismele corespunzătoare).

Linezolid nu are efect împotriva infecțiilor cauzate de patogenii Gram-negativi. Dacă s-a înregistrat sau se suspectează o infecție cu bacterii patogene Gram-negative, trebuie inițiat concomitent tratamentul specific împotriva microorganismelor Gram-negative.

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

Linezolid Demo este indicat la adulți în tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi **numai** în cazul în care testarea microbiologică a stabilit cu certitudine că infecția este cauzată de bacterii Gram-pozitive sensibile.

Linezolid nu are efect împotriva infecțiilor cauzate de patogenii Gram-negativi. La pacienții cu infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate, însoțite de o infecție concomitentă, stabilită sau posibilă, cu microorganisme Gram-negative, linezolidul trebuie administrat doar dacă nu există alternative terapeutice disponibile (vezi pct. 4.4). În aceste condiții trebuie inițiat simultan tratamentul împotriva microorganismelor Gram-negative.

Tratamentul cu linezolid se inițiază numai într-un mediu spitalicesc și doar în urma consultului cu un medic specialist din domeniu, de exemplu un microbiolog sau un medic specialist în boli infecțioase.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Linezolid Demo soluție perfuzabilă se poate utiliza ca terapie inițială. Pacienții care încep tratamentul cu forma parenterală pot trece ulterior la oricare dintre formele farmaceutice cu administrare orală, atunci când există indicații clinice în acest sens. În aceste cazuri nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece biodisponibilitatea linezolidului după administrarea orală este de aproximativ 100%.

Dozele recomandate și durata tratamentului la adulți: Durata tratamentului depinde de tipul microorganismului patogen, de localizarea infecției și gradul de severitate al acesteia, precum și de răspunsul clinic al pacientului.

Următoarele recomandări privind durata tratamentului le reflectă pe cele utilizate în studiile clinice. Pentru unele tipuri de infecții ar putea fi adecvate scheme terapeutice cu durată mai scurtă, însă acestea nu au fost evaluate în studiile clinice.

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

În infecțiile asociate cu bacteriemie concomitentă nu este necesară creșterea dozelor recomandate și nici prelungirea duratei de tratament.

Dozele recomandate pentru soluția perfuzabilă și comprimate/granule pentru suspensie orală sunt identice, și anume:

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea linezolidului la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

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

Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min)

Nu este necesară ajustarea dozei. Întrucât nu se cunoaște semnificația clinică a unei expuneri mai mari (de până la 10 ori) la cei doi metaboliți primari ai linezolidului la pacienții cu insuficiență renală severă, linezolidul trebuie administrat cu deosebită prudență la acești pacienți și numai dacă se consideră că beneficiul preconizat depășește riscul teoretic.

Având în vedere că aproximativ 30% din doza de linezolid se elimină în decurs de 3 ore de hemodializă, la pacienții care urmează acest tratament, linezolidul trebuie administrat după ședința de dializă. Metaboliții primari ai linezolidului sunt îndepărtați în oarecare măsură prin hemodializă, însă concentrațiile plasmaticice ale acestor metaboliți după ședința de dializă rămân considerabil mai mari, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Prin urmare, linezolidul trebuie administrat cu deosebită prudență la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă și numai dacă se consideră că beneficiul preconizat depășește riscul teoretic.

Până în prezent nu există date provenite din experiența de administrare a linezolidului la pacienți care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) sau care utilizează alte tratamente pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, datele clinice sunt limitate și se recomandă ca la acești pacienți linezolidul să fie administrat numai dacă se consideră că beneficiul preconizat depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Doza de linezolid recomandată se administrează intravenos de două ori pe zi.

Calea de administrare: Administrare intravenoasă.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată în decurs de 30 până la 120 minute.

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 două săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste medicamente.

Dacă nu există condiții pentru supraveghere și monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, linezolidul nu trebuie administrat pacienților cu următoarele afecțiuni subiacente sau care urmează concomitent tratament cu următoarele tipuri de medicamente:

- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, feocromocitom, tumori carcinoide, tireotxicoză, depresie bipolară, tulburări schizoafective, stări confuzionale acute.
- Pacienți care utilizează 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 adrenalină și noradrenalină), medicamente dopaminergice (de exemplu dopamină, dobutamină), petidină sau buspironă.

Datele provenite din studiile la animale sugerează că linezolidul și metaboliții săi pot trece în laptele matern și, ca urmare, alăptarea trebuie întreruptă înainte de tratament și pe întreaga durată a acestuia (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

La pacienții cărora li s-a administrat linezolid s-a raportat mielosupresie (inclusiv anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile în care se cunoaște rezultatul final, după întreruperea tratamentului cu linezolid parametri hematologici afectați au crescut spre valorile anterioare tratamentului. Riscul apariției 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. Trombocitopenia poate să apară mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, indiferent dacă efectuează sau nu ședințe de dializă, și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici la pacienții care: au anemie,

granulocitopenie sau trombocitopenie preexistentă; sunt tratați cu medicații concomitente care pot scădea concentrațiile de hemoglobină, numărul celulelor sanguine sau pot afecta negativ numărul de trombocite sau funcția acestora; au insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată până la severă; urmează un tratament cu durată mai mare de 10–14 zile. La acești pacienți, linezolidul trebuie administrat numai când este posibilă o monitorizare atentă 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 în care este absolut necesară continuarea acestuia; în aceste situații, trebuie monitorizată intensiv hemoleucograma și trebuie instituite măsurile adecvate de abordare terapeutică.

În plus, se recomandă ca la pacienții tratați cu linezolid să se monitorizeze săptămânal hemoleucograma (inclusiv concentrațiile de hemoglobină, numărul de trombocite, numărul total de leucocite și formula leucocitară), indiferent de valorile inițiale ale hemoleucogramei.

În studiile în care tratamentul a fost administrat ca terapie de ultimă instanță s-a raportat o incidență mai mare a anemiei grave la pacienții cărora li s-a administrat linezolid peste durată maximă recomandată de 28 zile. Acești pacienți au necesitat mai frecvent transfuzii sanguine. Cazuri de anemie care au necesitat transfuzii sanguine au fost raportate și după punerea pe piață, mai multe cazuri înregistrându-se la pacienții la care terapia cu linezolid s-a administrat timp de peste 28 zile.

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

Disproporționalitate între ratele mortalității într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu infecții sanguine cauzate de bacterii Gram-pozitive, asociate cu utilizarea cateterelor

Într-un studiu în regim deschis efectuat la pacienți cu infecții grave asociate cu prezența cateterului intravascular cărora li s-a administrat linezolid, a fost observată o rată excesivă a mortalității, 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 statusul infecției cu patogeni Gram-pozitivi la momentul inițial. Rata mortalității a fost similară la pacienții cu infecții cauzate exclusiv de microorganisme Gram-pozitive (raportul cotelor 0,96; interval de încredere 95%; 0,58-1,59) dar a fost semnificativ mai mare ($p=0,0162$) în brațul de tratament cu linezolid, la pacienții care au avut orice alt germen patogen sau la pacienții care nu au avut niciun patogen la momentul inițial (raportul cotelor 2,48; interval de încredere 95%: 1,38-4,46). Cea mai mare disproporție a apărut în timpul tratamentului și în următoarele 7 zile de la întreruperea administrării medicamentului de studiu. În timpul studiului, în brațul de tratament cu linezolid, mai mulți pacienți au dezvoltat o infecție cu patogeni Gram-negativi și au decedat ca urmare a infecțiilor cauzate de acești patogeni Gram-negativi și a infecțiilor polimicrobiene. Prin urmare, în indicația de infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate, linezolidul trebuie administrat pacienților cu infecție concomitentă cu germeni Gram-negativi, stabilită sau posibilă, numai dacă nu sunt disponibile alternative terapeutice (vezi pct. 4.1). În această situație trebuie inițiat concomitent tratamentul împotriva microorganismelor Gram-negative.

Diaree și colită asociate cu antibiotice

Diareea asociată cu antibiotice și colita asociată cu antibiotice, inclusiv colita pseudomembranoasă și diareea asociată cu infecția cu *Clostridium difficile*, au fost raportate în asociere cu utilizarea majorității antibioticelor, inclusiv linezolid, și pot varia în severitate de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree gravă, în timpul sau după administrarea tratamentului cu linezolid. În cazul în care se suspectează sau se confirmă diareea sau colita asociată tratamentului cu antibiotice, tratamentul în curs cu medicamente antibacteriene, inclusiv linezolid, trebuie întrerupt și trebuie instituite fără întârziere măsuri terapeutice adecvate. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în această situație.

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică în asociere cu utilizarea de linezolid. Pacienților care dezvoltă semne și simptome de acidoză metabolică, inclusiv greață sau vărsături recurente, dureri abdominale, concentrații scăzute ale 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 ponderat în raport cu potențialele riscuri.

Disfuncție mitocondrială

Linezolidul inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Se pot produce evenimente adverse, cum sunt acidoza lactică, anemia, neuropatia (optică și periferică), drept consecință a acestei inhibiții; aceste evenimente sunt mai frecvente la utilizarea medicamentului pe o perioadă mai lungă de 28 zile.

Sindrom serotoninergic

Au fost raportate spontan cazuri de sindrom serotoninergic asociat cu administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Prin urmare, administrarea concomitentă a linezolidului cu medicamente serotoninergice este contraindicată (vezi pct. 4.3), cu excepția cazurilor în care administrarea concomitentă a linezolidului cu medicamente serotoninergice este absolut necesară. În aceste cazuri, pacienții trebuie atent monitorizați pentru se observa apariția semnelor și simptomelor sindromului serotoninergic, de exemplu deficit cognitiv, hiperpirexie, hiperreflexie și lipsă de coordonare. Dacă apar semne și simptome ale sindromului serotoninergic, medicii trebuie să aibă în vedere întreruperea tratamentului cu unul sau cu ambele medicamente; dacă se întrerupe tratamentul cu medicamentul serotoninergic, pot să apară 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 (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH). Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor serice de sodiu la pacienții cu risc de hiponatremie, cum sunt pacienții vârstnici sau pacienții care utilizează medicamente care pot scădea concentrațiile de sodiu din sânge (de exemplu, diuretice tiazidice, cum este hidroclorotiazida).

Neuropatie periferică și optică

La pacienții tratați cu linezolid s-a raportat neuropatie periferică, precum și neuropatie optică și nevrită optică, care uneori au progresat până la pierderea vederii; aceste raportări au provenit în principal de la pacienții tratați pentru o perioadă mai mare decât durata maximă recomandată de 28 zile. Trebuie să li se recomande tuturor pacienților să raporteze simptomele de tulburări de vedere, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale vederii cromatice, vedere încetoșată sau defecte ale câmpului vizual. În astfel de cazuri, se recomandă evaluarea promptă, cu trimitere la un oftalmolog, după cum este necesar. În cazul în care un pacient utilizează *linezolid* pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 zile, funcția vizuală a acestuia trebuie monitorizată periodic. În cazul apariției neuropatiei periferice sau optice, continuarea tratamentului cu *linezolid* trebuie ponderată în raport cu potențialele riscuri. Este posibil să existe un risc crescut de neuropatii când linezolidul se administrează la pacienți care utilizează în prezent sau care au utilizat recent tratamente antimicobacteriene pentru tratarea tuberculozei.

Convulsii

La pacienții tratați cu *linezolid* s-a raportat apariția convulsiilor. În majoritatea acestor cazuri au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii. Pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze medicul dacă au antecedente de convulsii.

Inhibitori de monoaminoxidază

Linezolidul este un inhibitor reversibil, neselectiv al monoaminoxidazei (MAO); cu toate acestea, la dozele utilizate pentru terapia antibacteriană, nu exercită niciun efect antidepresiv. Există date foarte limitate din studiile de interacțiune medicamentoasă și de siguranță a administrării de linezolid la pacienții cu afecțiuni subiacente și/sau care utilizează medicații concomitente care i-ar putea expune la risc prin inhibarea MAO. Prin urmare, linezolidul nu este recomandat pentru utilizare în aceste circumstanțe, decât dacă sunt posibile supravegherea atentă și monitorizarea pacienților (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea cu alimente bogate în tiramină

Pacienții trebuie să fie avertizați să nu consume cantități mari de alimente cu conținut crescut de tiramină (vezi pct. 4.5).

Suprainfecție

Efectele tratamentului cu linezolid asupra florei saprofite nu au fost evaluate în studii clinice. Ocazional, utilizarea antibioticelor poate favoriza o dezvoltare în exces a microorganismelor rezistente. De exemplu, în timpul studiilor clinice, la aproximativ 3% dintre pacienții tratați cu doza recomandată de linezolid a apărut candidoza asociată cu medicamentul. Dacă survine o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

Grupe speciale de pacienți

Linezolidul trebuie administrat cu deosebită prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și numai dacă se consideră că beneficiul preconizat depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Se recomandă ca linezolidul să fie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă se consideră că beneficiul preconizat depășește 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 se cunosc posibilele efecte ale linezolidului asupra aparatului reproducător masculin la om (vezi pct. 5.3).

Studii clinice

Siguranța și eficacitatea linezolidului în cazul administrării pe perioade mai mari de 28 zile nu au fost stabilite

În studiile clinice controlate nu au fost incluși pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau leziuni ischemice, arsuri severe sau cangrenă. Prin urmare, experiența privind utilizarea linezolidului la tratarea acestor afecțiuni este limitată.

Excipienți

Glucoză

Linezolid Demo conține glucoză 13,7 g per doză de 300 ml. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat sau alte afecțiuni asociate cu intoleranța la glucoză.

Sodiu

Acest medicament conține 114 mg sodiu per doză de 300 ml, echivalând cu 5,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

Linezolid Demo poate fi preparat ulterior pentru administrare utilizând soluții cu conținut de sodiu (vezi pct. 6.6), iar acest lucru trebuie avut în vedere în raport cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele care vor fi administrate pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori de monoaminoxidază

Linezolidul este un inhibitor reversibil, neselectiv al monoaminoxidazei (MAO). Există date foarte limitate din studiile de interacțiune medicamentoasă și de siguranță a administrării de linezolid la pacienții care utilizează medicații concomitente care i-ar putea expune la risc prin inhibarea MAO. Prin urmare, linezolidul nu este recomandat pentru utilizare în aceste circumstanțe, decât dacă sunt posibile supravegherea atentă și monitorizarea pacienților (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni potențiale care determină creșteri ale tensiunii arteriale

La voluntari sănătoși normotensivi, linezolidul a intensificat creșterile tensiunii arteriale induse de utilizarea de pseudoefedrină și clorhidrat de fenilpropanolamină. Administrarea concomitentă a linezolidului 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 înregistrate după administrarea linezolidului în monoterapie, cu creșterile de 14-18 mmHg înregistrate după administrarea de pseudoefedrină sau

fenilpropanolamină în monoterapie și cu creșterile de 8-11 mmHg înregistrate după administrarea de placebo. Nu s-au efectuat studii similare la subiecți hipertensivi. Atunci când se administrează concomitent cu linezolidul, se recomandă o creștere treptată și atentă a dozelor medicamentelor cu acțiune vasopresoare, inclusiv medicamente dopaminergice, în vederea obținerii răspunsului dorit.

Interacțiuni serotoninergice potențiale

Posibila interacțiune medicamentoasă cu dextrometorfan a fost studiată la voluntari sănătoși. Subiecților li s-a administrat dextrometorfan (două doze de 20 mg, la interval de 4 ore) cu sau fără linezolid. Nu s-au observat semne de sindrom serotoninergic (confuzie, delir, agitație, tremor, eritem, diaforeză și hiperpirexie) la subiecții sănătoși cărora li s-au administrat concomitent linezolid și dextrometorfan.

Experiența de după punerea pe piață: s-a raportat cazul unui pacient la care au apărut semne asemănătoare sindromului serotoninergic în timpul tratamentului concomitent cu linezolid și dextrometorfan, care s-au remis odată cu întreruperea tratamentului cu ambele medicamente.

În timpul utilizării clinice concomitente a linezolidului cu medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioide, s-au raportat cazuri de sindrom serotoninergic. Prin urmare, deși administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3), este importantă abordarea terapeutică a pacienților la care este esențial tratamentul concomitent cu linezolid și medicamente serotoninergice, prezentată la pct. 4.4.

Utilizarea cu alimente bogate în tiramină

La subiecții cărora li s-au administrat concomitent linezolid și tiramină în doză mai mică de 100 mg nu s-a observat un răspuns presor semnificativ. Aceasta sugerează că este suficient să se evite ingerarea unor cantități excesive de alimente și băuturi cu conținut ridicat de tiramină (de exemplu brânză maturată, 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 în mod detectabil de sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) și nu inhibă niciuna din izoformele 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. Prin urmare, nu se preconizează interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul CYP450 în cazul utilizării de linezolid.

Rifampicină

Efectul rifampicinei asupra farmacocineticii linezolidului a fost studiat 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 administrare concomitentă de rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 8 zile. Rifampicina a scăzut valorile C_{max} și ASC ale linezolidului cu o medie de 21% [ÎI 90%, 15, 27] și, respectiv, o medie de 32% [ÎI 90%, 27, 37]. Mecanismul acestei interacțiuni și semnificația sa clinică nu sunt cunoscute.

Warfarină

Adăugarea warfarinei la tratamentul cu linezolid, la starea de echilibru, a determinat o scădere cu 10% a valorii maxime medii a INR la administrarea concomitentă 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 evalua semnificația clinică a acestor constatări, dacă aceasta există.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Linezolidul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar, adică doar dacă potențialele beneficii depășesc riscul teoretic.

Alăptarea

Datele obținute din studiile efectuate la animale sugerează că linezolidul și metaboliții săi pot trece în laptele matern și, în consecință, alăptarea trebuie întreruptă înainte de tratament și pe întreaga durată a acestuia.

Fertilitatea

În studiile la animale, linezolidul a cauzat 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 de a manifesta amețeală sau simptome de afectare a acuității vizuale (după cum este descris la pct. 4.4 și 4.8) pe durata tratamentului cu linezolid și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apare oricare din aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă o listă de reacții adverse la medicament, cu frecvența bazată pe date privind toate cauzele, provenite din studii clinice care au înrolat peste 6 000 de pacienți adulți, cărora li s-au administrat dozele recomandate de linezolid, pe o durată de până la 28 zile.

Cele raportate cel mai frecvent au fost diareea (8,9%), greața (6,9%), vărsăturile (4,3%) și cefaleea (4,2%).

Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate asociate cu medicamentul, care au dus la întreruperea tratamentului, au fost cefaleea, diareea, greața și vărsăturile. Aproximativ 3% din pacienți au întrerupt tratamentul deoarece au prezentat un eveniment advers asociată cu medicamentul.

Reacțiile adverse suplimentare raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață sunt incluse în tabel la categoria de frecvență „Cu frecvență necunoscută”, deoarece frecvența efectivă nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacțiile adverse prezentate 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Candidoză, candidoză orală, candidoză vaginală, infecții fungice	Colită asociată cu antibioticele, inclusiv colită pseudomembranoasă*, vaginită			
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie*, anemie*†	Pancitopenie*, leucopenie*, neutropenie, eozinofilie	Anemie sideroblastică*		Mielosupresie*
Tulburări ale sistemului imunitar			Anafilaxie		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie	Acidoză lactică*		
Tulburări psihice	Insomnie				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, disgeuzie (gust metalic), amețală	Crize convulsive*, neuropatie periferică*, hipoestezie, parestezie			Sindrom serotoninergic*
Tulburări oculare		Neuropatie optică*, vedere încețoșată*	Modificări ale defectului câmpului vizual*		Nevrită optică*, pierdere a vederii*, modificări ale acuității vizuale*, modificări ale vederii cromatice*
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus			
Tulburări cardiace		Aritmie (tahicardie)			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Accidente ischemice tranzitorii, flebită, tromboflebită			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, vărsături, durere abdominală localizată sau generalizată, constipație, dispepsie	Pancreatită, gastrită, distensie abdominală, xerostomie, glosită, scaune moi, stomatită, modificare a culorii limbii sau tulburări la nivelul limbii	Modificări de culoare ale suprafeței dinților		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Foarte rare ($< 1/10\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hepatobiliare	Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, concentrații crescute ale AST, ALT sau ale fosfatazei alcaline	Concentrații crescute ale bilirubinei totale			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupții cutanate tranzitorii	Angioedem, urticarie, dermatită buloasă, dermatită, diaforeză	Necroliză epidermică toxică [#] , sindrom Stevens-Johnson [#] , vasculită de hipersensibilitate		Alopecie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Valoare BUN crescută (azot ureic sanguin)	Insuficiență renală, creatininemie crescută, poliurie			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui		Afecțiune vulvovaginală			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, durere localizată	Frisoane, oboseală, durere la locul de administrare a injecției, sete intensă			
Investigații diagnostice	<u>Analize biochimice</u> Creștere a concentrațiilor LDH, creatinkinazei, lipazei, amilazei sau a glicemiei postprandiale. Scădere a	<u>Analize biochimice</u> Creștere a concentrațiilor de sodiu sau calciu. Scădere a glicemiei postprandiale. Creștere sau scădere a cloremiei.			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 - < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 - < 1/1 000)	Foarte rare (< 1/10 000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	<p>concentrațiilor proteinelor totale, albuminei, sodiului sau calciului. Creștere sau scădere a concentrațiilor de potasiu sau bicarbonat.</p> <p><u>Hematologie</u> Creștere a numărului de neutrofile sau eozinofile. Scădere a concentrației hemoglobinei, scădere a hematocritului sau a numărului de hematii. Creștere sau scădere a numărului de trombocite sau leucocite.</p>	<p><u>Hematologie</u> Număr crescut de reticulocite. Număr scăzut de neutrofile.</p>			

* Vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.3 și 4.5

RA a cărei frecvență a fost estimată utilizând „Regula lui 3”

† 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 s-a administrat linezolid pe o perioadă de până la 28 de zile, s-a raportat anemia la 2,0% din pacienți. Într-un program cu utilizarea tratamentului ca terapie de ultimă instanță la pacienți cu infecții care pot pune viața în pericol și cu comorbidități preexistente, procentul pacienților care au dezvoltat anemie în urma administrării de linezolid timp de ≤ 28 zile a fost de 2,5% (33/1 326), comparativ cu 12,3% (53/430) în cazul tratamentului cu durată > 28 de zile. Procentul cazurilor în care s-a raportat anemie gravă asociată cu medicamentul și în care au fost necesare transfuzii de sânge a fost de 9% (3/33) la pacienții tratați pe o perioadă ≤ 28 zile, comparativ cu 15% (8/53) la cei tratați pe o perioadă > 28 zile.

Copii și adolescenți

Datele referitoare la siguranță provenite din studii clinice efectuate la peste 500 pacienți copii și adolescenți (de la naștere până la vârsta de 17 ani) nu indică faptul că profilul de siguranță al linezolidului 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 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 un antidot specific.

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj. Totuși, următoarele informații s-ar putea dovedi utile:

Se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, asociat cu menținerea filtrării glomerulare.

Aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, însă nu sunt disponibile date privind eliminarea linezolidului prin dializă peritoneală sau hemoperfuzie. De asemenea, cei doi metaboliți principali ai linezolidului sunt eliminați într-o oarecare măsură prin hemodializă.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antibacteriene; codul ATC: J 01 X X 08

Proprietăți generale

Linezolidul este un medicament antibacterian de sinteză care aparține unei clase noi de antimicrobiene, numite oxazolidinone. *In vitro*, prezintă activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive aerobe și a microorganismelor anaerobe. Linezolidul inhibă selectiv sinteza proteică bacteriană printr-un mecanism de acțiune unic. Mai exact, se leagă de un situs al ribozomului bacterian (23S de pe subunitatea 50S) și previne formarea unui complex de inițiere 70S funcțional, acesta fiind o componentă esențială a procesului de translație.

In vitro, efectul postantibiotic (EPA) al linezolidului asupra *Staphylococcus aureus* a avut o durată 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, parametrul farmacodinamic esențial al eficacității a fost perioada de timp în care concentrația plasmatică de linezolid s-a menținut deasupra concentrației inhibitorii minime (CIM) pentru organismul infectant.

Valori critice

Valorile critice ale concentrației inhibitorii minime (CIM) stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST), versiunea 13.1, valabilă începând cu 29.06.2023, sunt prezentate în tabelul următor:

Microorganism	Sensibil	Rezistent
---------------	----------	-----------

Specii de <i>Staphylococcus</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Specii de <i>Enterococcus</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococi din grupul A, B, C și G ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Specii de <i>Corynebacterium</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Specii de <i>Bacillus</i> , cu excepția <i>B. anthracis</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Valori critice FC/FD (fără legătură cu specia)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<p>1. Izolatele rezistente sunt rare sau încă nu au fost raportate. Rezultatele testelor de identificare și sensibilitate antimicrobiană efectuate pe orice asemenea izolat trebuie confirmate, iar izolatul trebuie trimis unui laborator de referință.</p> <p>2. Valorile critice fără legătură cu specia s-au stabilit în principal pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuțiile CIM ale speciilor specifice. Aceste valori critice se vor utiliza numai pentru microorganismele pentru care nu s-au atribuit valori critice specifice și nu pentru acele specii pentru care nu este recomandată testarea sensibilității.</p>		

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite în ce privește anumite specii poate varia în timp și funcție de zona geografică, și sunt de dorit informații specifice la nivel local în ceea ce privește rezistența, în special atunci când se tratează infecții severe. În caz de necesitate, se va solicita un consult de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței este de asemenea natură încât să pună la îndoială utilitatea agentului antibacterian, cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Categorie
<u>Microorganisme sensibile</u>
Microorganisme aerobe Gram-pozitive:
<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 din grupul C
Streptococi din grupul G
Microorganisme anaerobe Gram-pozitive:
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
Specii de <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Microorganisme rezistente</u>

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Specii de *Neisseria*

Enterobacteriaceae

Specii de *Pseudomonas*

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

Chiar dacă linezolidul prezintă o oarecare activitate *in vitro* împotriva *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, nu există date suficiente pentru a demonstra eficacitatea sa clinică.

Rezistența

Rezistența încrucișată

Mecanismul de acțiune al linezolidului diferă de cel al altor clase de antibiotice. Studiile *in vitro* efectuate pe izolate clinice (inclusiv stafilococi rezistenți la meticilină, enterococi rezistenți la vancomicină și streptococi rezistenți la penicilină și la eritromicină) indică faptul că, de regulă, linezolidul este activ împotriva microorganismelor rezistente la una sau mai multe clase de substanțe antimicrobiene.

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

După cum s-a consemnat și în cazul altor antibiotice, s-a observat o scădere a sensibilității asociată cu linezolid atunci când acesta a fost administrat la pacienți cu infecții greu de tratat și/sau pentru perioade îndelungate. Rezistența la linezolid a fost raportată în cazul enterococilor, *Staphylococcus aureus* și al stafilococilor coagulazo-negativi. Aceasta a fost asociată, în general, cu perioade prelungite ale terapiei și prezența unor materiale protetice sau abcese nedrenate. În cazul infecțiilor nosocomiale cu tulpini rezistente la antibiotice este important să se pună accent pe procedurile de control al infecțiilor.

Informații din studiile clinice

Studii la copii și adolescenți:

În cadrul unui studiu în regim deschis, efectuat la copii cu vârsta de la naștere până la 11 ani, s-a comparat eficacitatea linezolidului (10 mg/kg la interval de 8 ore) cu cea a vancomicinei (10-15 mg/kg la interval de 6-24 ore) în tratarea infecțiilor cauzate de patogeni Gram-pozitivi suspecți sau dovediți a fi rezistenți (inclusiv pneumonie nosocomială, infecții cutanate și ale structurilor cutanate complicate, bacteriemie asociată cu prezența cateterului, bacteriemie de etiologie necunoscută și alte infecții). Ratele de vindecare clinică la populația evaluabilă clinic au fost de 89,3% (134/150) în cazul linezolidului, respectiv 84,5% (60/71) în cazul vancomicinei (ÎÎ 95%: -4,9; 14,6)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Linezolid Demo conține în principal (s)-linezolid, care este substanța biologic activă și este metabolizată în 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 orală absolută a linezolidului (după administrare orală și intravenoasă în cadrul unui studiu încrucișat) este completă (aproximativ 100%). Absorbția nu este influențată în mod semnificativ de alimente, iar absorbția după utilizarea de suspensie orală este similară cu cea atinsă în cazul comprimatelor filmate.

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

Într-un alt studiu, după administrarea orală de doze de 600 mg de 2 ori pe zi, până la atingerea stării de echilibru, s-a determinat că valorile 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 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 unor studii efectuate la un număr limitat de voluntari s-au determinat concentrațiile de linezolid în diverse lichide ale organismului, după administrarea de doze repetate. Raportul concentrațiilor de linezolid în salivă și în transpirație, față de concentrația plasmatică a fost de 1,2:1,0 și, respectiv, 0,55:1,0. Raportul dintre valorile C_{max} măsurate la starea de echilibru în lichidul epitelial și în 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 șunt ventriculo-peritoneal și meninge neinflamat semnificativ, raportul valorilor C_{max} de linezolid în lichidul cefalorahidian și în plasmă a fost de 0,7:1,0 după administrarea de doze repetate.

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 aminoetoxicetic (PNU-142300) și metabolitul hidroxietilglicină (PNU-142586). Hidroxietilglicina (PNU-142586) reprezintă metabolitul principal la om și se presupune că se formează printr-un proces non-enzimatic. Acidul aminoetoxicetic (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%), medicament nemodificat (30%) și ca PNU-142300 (10%). Teoretic, nu se regăsesc urme de medicament nemodificat în materiile fecale, în timp ce aproximativ 6%, respectiv 3% din fiecare doză apare sub formă de PNU-142586 și respectiv PNU-142300. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al linezolidului este în medie de 5-7 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 non-liniaritate a clearance-ului. Aceasta pare să fie determinată de un clearance renal și non-renal mai mic la concentrații mai mari de linezolid. Cu toate acestea, diferența dintre valorile clearance-ului este mică și nu se reflectă în timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală:

După administrarea de doze unice de 600 mg, s-a observat o creștere de 7-8 ori a expunerii la cei doi metaboliți primari ai linezolidului în plasma pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min). Totuși, nu s-a observat nicio creștere a valorii ASC a medicamentului nemodificat. Deși metaboliții principali ai linezolidului sunt îndepărtați în oarecare măsură prin hemodializă, concentrațiile plasmatice ale metaboliților după administrarea de doze unice de 600 mg au rămas încă mult mai mari după dializă, comparativ cu cele observate la pacienți cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

La 24 de pacienți cu insuficiență renală severă, dintre care 21 efectuau în mod regulat ședințe de hemodializă, concentrațiile plasmatice maxime ale celor doi metaboliți principali după administrarea de linezolid timp de câteva zile au fost de aproximativ 10 ori mai mari decât cele observate la pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale linezolidului nu au fost afectate.

Nu s-a stabilit semnificația clinică a acestor observații întrucât în prezent sunt disponibile date limitate privind siguranța (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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. Totuși, deoarece linezolidul este metabolizat printr-un proces non-enzimatic, nu se estimează că afectarea funcției hepatice ar modifica semnificativ metabolizarea linezolidului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani):

Nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) și de aceea nu se recomandă administrarea linezolidului la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2). Sunt necesare studii ulterioare pentru a stabili recomandările de doză sigură și eficiente. Studiile de farmacocinetică arată că după administrarea de doze unice și repetate la copii (cu vârste cuprinse între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutatei corporale exprimate în kg) a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți, însă a scăzut odată cu creșterea vârstei.

La copiii cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 12 ani, administrarea zilnică a unei doze de 10 mg/kg la interval de 8 ore a determinat o expunere echivalentă cu cea obținută prin administrarea dozei de 600 mg de două ori pe zi la adulți.

La nou-născuți cu vârsta de până la o săptămână, clearance-ul sistemic al linezolidului (pe baza greutatei corporale exprimate în kg) crește rapid în prima săptămână de viață. Prin urmare, nou-născuții cărora li se administrează zilnic doza de 10 mg/kg la interval de 8 ore au cea mai mare expunere sistemică în prima zi de viață. Cu toate acestea, nu se estimează o acumulare excesivă cu această schemă terapeutică 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 a fost similară cu cea de la adulți după administrarea unei doze de 600 mg. Prin urmare, adolescenții cărora li se administrează zilnic doza de 600 mg la interval de 12 ore vor avea o expunere similară cu cea observată la adulții cărora li se administrează aceeași doză.

La pacienții copii și adolescenți cu șunt ventriculo-peritoneal cărora li s-a administrat linezolid 10 mg/kg la interval fie de 12 ore, fie de 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 constantă a concentrațiilor terapeutice în LCR. Prin urmare, nu se recomandă administrarea de linezolid pentru tratamentul empiric al infecțiilor de la nivelul sistemului nervos central la pacienții copii și adolescenți.

Vârstnici:

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

Pacienți de sex feminin:

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, fapt ce poate atribui parțial diferențelor de greutate corporală. Totuși, întrucât timpul mediu de înjumătățire plasmatică a linezolidului nu diferă în mod semnificativ la bărbați față de femei, nu se anticipează o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice la femei peste cele cunoscute ca fiind bine tolerate, și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Linezolidul a redus fertilitatea și capacitatea de reproducere la șobolanii masculi expuși la niveluri aproximativ egale cu cele de la om. Aceste efecte au fost reversibile la animalele maturizate din punct de

vedere sexual. Totuși, la animalele tinere tratate cu linezolid pe aproape toată durata maturizării sexuale, aceste efecte nu au fost reversibile. S-au observat o morfologie anormală a spermatozoizilor din testiculele șobolanilor masculi adulți și hipertrofia celulelor epiteliale, precum și hiperplazia epididimului. Se pare că linezolidul a afectat maturarea spermatozoizilor la șobolan. Administrarea suplimentară de testosteron nu a influențat efectele linezolidului asupra fertilității. Nu s-a observat hipertrofia epididimului la câinii tratați timp de o lună, deși au fost evidente modificări ale greutății prostatei, testiculelor și 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 de la om. Aceleași concentrații de linezolid au provocat toxicitate maternă la șoareci și au fost corelate cu creșterea ratei mortalității embrionare, inclusiv pierderea tuturor puilor, greutate mică a feteșilor și exacerbarea predispoziției genetice normale la variații sternale la urmașii de șoarece. La șobolan s-a observat o ușoară toxicitate maternă la niveluri de expunere inferioare celor terapeutice. S-au observat, de asemenea, toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate fetală mică, osificare redusă sternului, scădere a ratei de supraviețuire a puilor și ușoare întâzieri ale dezvoltării. După împerechere, acești pui au evidențiat o creștere dependentă de doză, reversibilă, a pierderilor pre-implantare, însoțite de o scădere rezultantă a fertilității. La iepure, greutatea fetală scăzută a apărut doar în prezența toxicității materne (semne clinice: reducere a ratei creșterii greutății corporale și a consumului de hrană) la niveluri de expunere de 0,06 ori mai mici față de expunerea preconizată la om, calculată pe baza valorilor ASC. Este cunoscută sensibilitatea speciei la efectul antibioticelor.

Linezolidul și metaboliții acestuia se excretă în laptele femelelor de șobolan cu lactație, iar concentrațiile observate la pui au fost mai crescute decât concentrațiile plasmatice materne.

Linezolidul a produs mielosupresie reversibilă la șobolani și câini.

La șobolanii cărora li s-a administrat linezolid timp de 6 luni pe cale orală s-a observat degenerare axonală a nervilor sciatici, minimă până la ușoară, nereversibilă, la doze de 80 mg/kg și zi; s-a observat, de asemenea, degenerare minimă a nervului sciatic la un exemplar de sex masculin, la această concentrație a dozei, la necropsia interimară efectuată la 3 luni. A fost efectuată o evaluare morfologică atentă a țesuturilor fixate prin perfuzare, pentru a investiga eventuala degenerescență a nervului optic. După 6 luni de administrare, la 2 din 3 șobolani masculi a fost observată o degenerescență minimă până la moderată a nervului optic, însă relația directă cu administrarea medicamentului a fost echivocă, din cauza caracterului recent și distribuției asimetrice ale constatărilor. Degenerescența nervului optic observată a fost comparabilă din punct de vedere microscopic cu degenerescența spontană unilaterală a nervului optic observată la șobolanii în vârstă și poate fi o exacerbare a unei modificări de fond obișnuite.

Datele preclinice, bazate pe studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea, nu au evidențiat niciun risc special pentru om în afara celor menționate la alte secțiuni ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate/oncogenitate, având în vedere durata scurtă de administrare și absența genotoxicității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Glucoză monohidrat
Citratur de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Acid clorhidric 5 N
Hidroxid de sodiu 5 N
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În această soluție nu trebuie adăugate alte substanțe. Dacă linezolidul se administrează concomitent cu alte medicamente, fiecare medicament trebuie administrat separat, în conformitate cu propriile instrucțiuni de

utilizare. Similar, dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzia succesivă a mai multor medicamente, linia trebuie spălată înainte și după administrarea linezolidului cu o soluție perfuzabilă compatibilă (vezi pct. 6.6).

Se cunoaște că Linezolid Demo soluție perfuzabilă este incompatibil din punct de vedere fizic cu următoarele substanțe: amfotericină B, clorhidrat de clorpromazină, diazepam, isetionat de pentamidină, lactobionat de eritromicină, fenitoină sodică și sulfametoxazol/trimetoprim. În plus, este incompatibil din punct de vedere chimic cu ceftriaxonă sodică.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere: 3 ani.

După deschidere: din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de deschidere elimină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra flaconul în punga exterioară sau în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de plastic, din polipropilenă, de unică folosință, gata de utilizare, cu capac fără filet, din plastic turnat, cu garnitură de cauciuc (tip II) și inel de tragere sau cu capac fără filet, din plastic, cu elastomer încorporat (două porturi). Flaconul conține 300 ml de soluție și este ambalat într-o cutie. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Flacoane de plastic, din polipropilenă, de unică folosință, gata de utilizare, cu capac fără filet, din plastic turnat, cu garnitură de cauciuc (tip II) și inel de tragere sau cu capac fără filet, din plastic, cu elastomer încorporat (două porturi). Fiecare flacon este introdus într-o pungă de plastic metalizat. Flaconul conține 300 ml de soluție și este ambalat într-o cutie. Fiecare cutie conține 2, 5, 10, 20 sau 25 de flacoane.

Flaconul de 300 ml este disponibil în ambalaje a câte 1, 2, 5, 10, 20 și 25 de flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Linezolid Demo soluție perfuzabilă trebuie utilizat imediat după perforarea dopului de cauciuc, pentru a evita o eventuală contaminare bacteriană. Nu este necesară protejarea de lumină în timpul perfuziei.

Nu utilizați soluția dacă prezintă particule vizibile sau este tulbure.

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

Destinat pentru o singură utilizare.

Linezolid Demo soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții: glucoză 5% soluție perfuzabilă cu administrare intravenoasă, clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă cu administrare intravenoasă intravenoasă, Ringer-lactat soluție injectabilă (soluție Hartmann injectabilă).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st Km National Road Athens–Lamia,
14568 Krioneri, Attiki,
Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16353/2025/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025