

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zyvoxid 600 mg comprimate filmate

Zyvoxid 100 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține linezolid 600 mg.

După reconstituire cu 123 ml apă, fiecare 5 ml suspensie orală conțin linezolid 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare 5 ml conțin 1052,9 mg zahăr, 500 mg manitol (E421), 35,0 mg aspartam (E951), 11,4 mg sodiu, cel mult 16,8 mg fructoză, cel mult 43,8 mg sorbitol (E420), 10 mg benzoat de sodiu (E211), cel mult 1 mg etanol, echivalent cu 1 mg/5 ml (0,02% masă/volum).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat, oval, de culoare albă până la aproape albă, ștanțate cu „ZYV” pe una din fețe și „600” pe cealaltă față.

Granule pentru suspensie orală

Granule de culoare albă până la galben-portocalie, care pot conține aglomerări de culoare albă până la galben-portocalie-brună, cu aromă de portocale. Suspensia reconstituită este omogenă, de culoare albă până la galben-portocalie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul pneumoniilor nosocomiale.
- Tratamentul pneumoniilor comunitare dobândite.

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

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

- Tratamentul infecțiilor tegumentelor și țesuturilor moi complicate (vezi pct. 4.4)
Zyvoxid este indicat la adulți pentru tratamentul infecțiilor tegumentului și ale țesuturilor moi complicate **numai** dacă testarea microbiologică a stabilit cu certitudine că infecția este determinată de bacterii Gram pozitiv sensibile.

Linezolid nu prezintă activitate împotriva infecțiilor determinate de germeni Gram negativ. Linezolid trebuie administrat numai pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi la care a fost demonstrată sau este posibilă existența unei infecții concomitente cu germeni Gram negativ doar dacă nu sunt alternative terapeutice disponibile (vezi pct. 4.4). În aceste condiții trebuie inițiat simultan tratamentul împotriva germeilor Gram negativ.

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul poate fi inițiat cu soluție perfuzabilă, comprimate filmate sau granule pentru 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, localizarea infecției și gradul de severitate al acesteia, precum și de răspunsul clinic al pacientului.

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

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

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

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

Infecții	Doza	Durata tratamentului
Pneumonie nosocomială	600 mg de 2 ori pe zi	10-14 zile consecutiv
Pneumonie comunitară dobândită		
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate	400 mg până la 600 mg de 2 ori pe zi	

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării linezolidului la copii (cu vârsta sub 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.

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

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

Insuficiența renală ($Cl_{cr} < 30$ 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% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, la acești pacienții linezolidul trebuie administrat după ședința de dializă. Metaboliții primari ai linezolidului sunt îndepărtați parțial prin hemodializă, însă concentrațiile plasmatice ale acestora după ședința de dializă rămân destul de mari, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Ca urmare, linezolidul trebuie administrat cu prudență mărită la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă și numai după evaluarea raportului risc/beneficiu.

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Doza orală recomandată se administrează de 2 ori pe zi.

Calea de administrare: orală

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

Suspensia orală poate fi administrată în afara meselor sau concomitent cu alimentele.

Doza de 600 mg corespunde la 30 ml suspensie constituită (adică 6 lingurițe a câte 5 ml).

Aspectul după reconstituire este o suspensie albă până la galben-portocaliu.

Se lovește ușor flaconul pentru a dispersa granulele. Se adaugă cantitatea totală de 123 ml apă în două etape, rezultând 150 ml suspensie orală. După adăugarea primei jumătăți din volum, se agită energic pentru a umezi toate granulele. Apoi se adaugă a doua jumătate și se agită energic pentru a obține o suspensie uniformă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la linezolid sau la oricare dintre excipienți.
- 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 aceste medicamente.

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

- pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, feocromocitom, sindrom carcinoid, tireotoxicoză, depresie bipolară, tulburări schizoafective, stări confuzionale acute.

- pacienți aflați în tratament cu inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.1), antidepressive triciclice, agoniști ai receptorilor serotoninergici 5-HT₁ (triptani), simpatomimetice cu acțiune directă sau indirectă (incluzând bronhodilatatoare adrenergice, pseudoefedrină și fenilpropanolamină), medicamente vasopresoare (de exemplu epinefrină, norepinefrină), medicamente dopaminergice (de exemplu dopamină, dobutamină), petidină sau buspironă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

La pacienții tratați cu linezolid a fost raportată mielosupresie (incluzând anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile care au putut fi urmărite, după întreruperea tratamentului cu linezolid, parametri hematologici modificați au revenit la valorile inițiale. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid ar putea fi expuși unui risc sporit de a prezenta discrazii sanguine comparativ cu pacienții mai tineri. Riscul apariției acestor modificări pare legat de durata tratamentului. Trombocitopenia poate să apară mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, indiferent dacă efectuează sau nu ședințe de dializă, și în pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Ca urmare, se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici la pacienții

- cu anemie, granulocitopenie sau trombocitopenie preexistentă;
- 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 sau insuficiență hepatică moderată până la severă;
- la care tratamentul se prelungește peste intervalul de 10-14 zile.

La acești pacienți, linezolidul trebuie administrat numai când este posibilă monitorizarea strictă a concentrației de hemoglobină, hemoleucogramei și numărului de trombocite.

În cazul apariției mielosupresiei semnificative, tratamentul cu linezolid trebuie întrerupt, cu excepția cazurilor când continuarea acestuia este absolut necesară. 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, trebuie monitorizată săptămânal hemoleucograma (incluzând concentrația hemoglobinei, numărul de trombocite, numărul total de leucocite și formula leucocitară).

În studii clinice de tip „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 și după punerea pe piață, mai multe înregistrându-se la pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de peste 28 de zile.

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de anemie sideroblastică. În cazurile în care momentul debutului 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 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 germeni Gram pozitiv. Rata mortalității a fost similară la pacienții cu infecții determinate doar de bacterii Gram pozitiv (risc relativ 2,48; 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 nici un germen patogen la debut (risc relativ 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 negativ și au decedat ca urmare a infecțiilor cu acești germeni patogeni Gram negativ și a infecțiilor polimicrobiene. Din acest motiv, linezolidul trebuie administrat pacienților cu infecții ale tegumentelor și țesuturilor moi complicate la care a fost demonstrată sau presupusă existența infecției concomitente cu germeni Gram negativ, doar dacă nu sunt disponibile alternative terapeutice (vezi pct. 4.1). În această situație trebuie inițiat concomitent tratamentul împotriva germenilor Gram negativ.

Diaree și colită asociate tratamentului cu antibiotice

Diareea asociată tratamentului cu antibiotice și colita asociată tratamentului cu antibiotice, inclusiv colita pseudomembranoasă și diareea asociată cu *Clostridium difficile*, au fost raportate în asociere cu utilizarea majorității antibioticelor, inclusiv linezolid, și pot varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită letală. Prin urmare, este importat să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree gravă în timpul sau după utilizarea linezolidului. Dacă se suspectează sau se confirmă diareea asociată tratamentului cu antibiotice sau colita asociată tratamentului cu antibiotice, tratamentul curent cu agenți antibacterieni, inclusiv linezolid, trebuie întrerupt și trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în această situație.

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. Se pot produce evenimente adverse, cum sunt acidoza lactică, anemia, nevrita optică și neuropatia periferică, drept consecință a 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 grave de sindrom serotoninergic asociat administrării concomitente de linezolid și medicamente serotoninergice, incluzând antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioidele (vezi pct. 4.5). Ca urmare, administrarea concomitentă a linezolidului cu medicamente serotoninergice este contraindicată (vezi pct. 4.3), cu excepția cazurilor când utilizarea concomitentă a acestor medicamente 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 lipsa coordonării. În cazul apariției semnelor și simptomelor sindromului serotoninergic, trebuie întrerupt tratamentul cu unul sau cu ambele medicamente. Dacă se întrerupe tratamentul cu medicamente serotoninergice, pot să apară simptome de întrerupere.

Hiponatremie și SIADH

Hiponatremia și/sau sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) au fost observate la unii pacienți tratați cu linezolid. Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor serice de sodiu în cazul pacienților cu risc de hiponatremie, cum sunt vârstnicii sau pacienții care iau medicamente care pot scădea concentrațiile de sodiu din sânge (de exemplu diuretice tiazidice, cum este hidroclorotiazida).

Neuropatie periferică și nevrită optică

La pacienți tratați cu Zyvoxid au fost raportate cazuri de neuropatie periferică și nevrită optică; 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 simptomele de tulburare de vedere, de exemplu, modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defecte de câmp vizual. În aceste cazuri, se recomandă evaluare de urgență și consult oftalmologic, dacă este necesar. La pacienții tratați cu Zyvoxid pe perioade mai mari decât durata recomandată de 28 de zile, funcția aparatului vizual trebuie monitorizată regulat.

Dacă apare neuropatie periferică sau nevrită optică, beneficiul continuării tratamentului cu Zyvoxid 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 li s-au administrat recent medicamente antimicobacteriene pentru tratamentul tuberculozei.

Convulsii

La pacienții tratați cu Zyvoxid au fost raportate convulsii. În cele mai multe cazuri au existat 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); totuși, la dozele terapeutice utilizate în terapia antibacteriană, nu are efecte antidepresive. Există date foarte limitate din studiile clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță efectuate cu linezolid la pacienți cu boli preexistente și/sau tratamente concomitente care ar putea să constituie un risc de inhibare a MAO. Ca urmare, administrarea linezolidului nu se recomandă în aceste situații, decât dacă sunt posibile supravegherea atentă și monitorizarea pacienților (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 excesivă 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 numai dacă 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 numai dacă se consideră că beneficiul anticipat justifică riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Afectarea fertilității

Linezolidul scade în mod reversibil fertilitatea și induce o morfologie anormală a spermatozoizilor la șobolanii masculi adulți. Aceste modificări apar 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.

Excipienți

Sodiu

Zyvoxid 600 mg comprimate filmate conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

Fructoză, sorbitol, zahăr, manitol

Zyvoxid 100 mg/5 ml granule pentru suspensie orală conține zahăr, sorbitol (care este o sursă de fructoză) și manitol (vezi pct. 2). Prin urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Medicamentele orale care conțin fructoză pot vătăma dinții atunci când sunt utilizate frecvent sau pentru o lungă perioadă de timp (de exemplu pentru două săptămâni sau mai mult).

Din cauza conținutului de manitol, este posibil un ușor efect laxativ al suspensiei orale.

Sodiu

Acest medicament conține 11,4 mg de sodiu (vezi pct. 2) per doza de 5 ml, echivalent cu 0,57% din doza maximă recomandată (DZR) de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult. Conținutul de sodiu trebuie să fie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

Benzoat de sodiu

Acest medicament conține benzoat de sodiu (vezi pct. 2). Benzoații pot crește nivelurile de bilirubină neconjugată prin separarea bilirubinei de albumină, care poate crește incidența de icter la nou-născuți. Hiperbilirubinemia la nou-născuți poate conduce la kernicter (depuneri de bilirubină neconjugată în țesutul cerebral) și encefalopatie.

Etanol

Acest medicament conține cel mult 1 mg etanol (vezi pct. 2) per doza de 5 ml, echivalent cu mai puțin de 0,025 ml bere sau 0,01 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina efecte semnificative.

Aspartam

Suspensia orală reconstituită conține aspartam (vezi pct. 2), care este o sursă de fenilalanină echivalentă cu 20 mg/5 ml. Prin urmare, această formulare ar putea fi dăunătoare în cazul persoanelor cu fenilcetonurie. Pentru pacienții cu fenilcetonurie, se recomandă Zyvoxid soluție perfuzabilă sau comprimate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai monoaminooxidazei

Linezolidul este un inhibitor reversibil și neselectiv al monoaminooxidazei (MAO). Studiile clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță la pacienți care sunt tratați concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei și linezolid au furnizat date limitate. Ca urmare, administrarea linezolidului în aceste situații este recomandată numai dacă este posibilă urmărirea atentă a evoluției pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni potențiale care determină creșterea tensiunii arteriale

Studiile clinice la voluntari sănătoși normotensivi au arătat că linezolidul determină o creștere a 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 s-au efectuat 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 semnele sindromului serotoninergic (confuzie, delir, neliniște, tremor, eritem facial tranzitoriu, diaforeză și 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 foarte rar cazuri de sindrom serotoninergic în timpul administrării linezolidului concomitent cu medicamente serotoninergice incluzând antidepressive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și opioidele. 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, 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 nici una dintre izoenzimele CYP cu importanță clinică la om (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Similar, linezolidul nu are acțiune inductorie asupra izoenzimelor citocromului P450 la șobolani. Ca urmare pentru linezolid nu sunt așteptate 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 asocieră 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

Există date limitate cu privire la utilizarea linezolidului la gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției reproducere (vezi pct. 5.3.). Acest risc există, teoretic, și la om.

Linezolidul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, adică dacă beneficiul potențial depășește riscul teoretic.

Alăptarea

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

Fertilitatea

În cadrul studiilor 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 apariției amețelilor sau simptomelor de afectare a acuității vizuale (după cum se descrie la pct. 4.4 și 4.8) în timpul tratamentului cu linezolid și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar oricare dintre aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă o listă a reacțiilor adverse la medicament, cu frecvența acestora, bazată pe datele complete privind cauzalitatea din studiile clinice în care au fost incluși mai mult de 6000 de pacienți adulți, care au fost tratați timp de până la 28 de zile cu dozele recomandate de linezolid. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost: diaree (8,9%), greață (6,9%), vărsături (4,3%) și cefalee (4,2%).

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 după punerea pe piață sunt incluse în tabel în categoria „cu frecvență necunoscută”, întrucât frecvența efectivă nu poate fi estimată din datele disponibile.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: 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).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, organe și sisteme	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, infecții fungice	colită asociată tratamentului cu antibiotice, inclusiv colită pseudomembranoasă*, vaginită			
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie*, anemie*†	pancitopenie*, neutropenie, leucopenie*, eozinofilie	anemie sideroblastică*		mielosupresie*

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 rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar			anafilaxie		
Tulburări metabolice și de nutriție		hiponatremie	acidoză lactică*		
Tulburări psihice	insomnie				
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, alterare a gustului (gust metalic), amețeală	convulsii*, neuropatie periferică*, hipoestezie, parestezie			sindrom serotoninergic**
Tulburări oculare		neuropatie optică*, vedere încețoșată*	modificări asociate defectelor de câmp vizual*		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 de culoare sau afectare a limbii	decolorare superficială a dinților		
Tulburări hepatobiliare	valori neobișnuite ale testelor funcției hepatice; concentrații crescute ale AST, ALT sau fosfatazei alcaline	creșterea bilirubinei totale			
Afecțiuni	prurit, erupții	angioedem,	necroliză epidermică		alopecie

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 rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
cutanate și ale țesutului subcutanat	cutanate tranzitorii	urticarie, dermatită buloasă, dermatită, diaforeză	toxică [#] , sindromul Stevens-Johnson [#] , vasculită prin hipersensibilizare		
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	<u>Biochimie</u> 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. <u>Hematologie</u> Creșterea numărului de neutrofile sau eozinofile. Scăderea concentrației hemoglobinei, hematocritului sau a numărului de	<u>Biochimie</u> Creșterea concentrațiilor de sodiu sau calciu. Scăderea glicemiei postprandiale. Creșterea sau scăderea cloremiei. <u>Hematologie</u> Creșterea numărului de reticulocite. Scăderea numărului de neutrofile.			

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 rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	hematii. Creșterea sau scăderea numărului trombocitelor sau leucocitelor.				

* 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 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 “compassionate use” 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 maxim 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 maxim 28 de zile, comparativ cu 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun 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 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. De asemenea, cei doi metaboliți principali ai linezolidului sunt 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 antibiotice, codul ATC: J01XX08

Proprietăți generale

Linezolidul este un medicament antibacterian de sinteză care aparține unei clase noi de antimicrobiene, numită oxazolidinone. *In vitro*, este activ împotriva bacteriilor aerobe Gram pozitiv 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.

Praguri CMI (concentrația minimă inhibitorie)

- Pragurile CMI pentru linezolid sunt cele ale Comitetului European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST):

Microorganism	Praguri de sensibilitate (μg/ml)	
	Sensibil	Rezistent
Stafilococi și enterococi	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
Streptococi (incluzând <i>S. pneumoniae</i>)	≤ 2 mg/l	>4 mg/l

- Pragurile CMI fără legătură cu specia sunt: „Sensibil” ≤ 2 mg/l și „Rezistent” >4 mg/l. Aceste praguri au fost determinate mai ales pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și nu sunt dependente de distribuția CMI pentru anumite specii. Aceste praguri ale CMI sunt folosite numai pentru microorganismele pentru care nu există praguri ale CMI specifice și nu pentru acele specii pentru care nu este recomandată testarea sensibilității.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței 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 când prevalența locală a rezistenței este atât de mare încât utilitatea antibioticului este discutabilă, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

Categoria
Specii sensibile
<u>Microorganismele Gram pozitiv aerobe:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Stafilococi coagulazo-negativi

<p><i>Streptococcus agalactiae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Streptococi de grup C</p> <p>Streptococi de grup G</p> <p><u>Microorganisme Gram pozitiv anaerobe:</u></p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Peptostreptococcus anaerobius</i></p> <p>Specii de <i>Peptostreptococcus</i></p>
<p>Specii rezistente</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p>Specii de <i>Neisseria</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p>Specii de <i>Pseudomonas</i></p>

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

Deși *in vitro* linezolid prezintă acțiune și împotriva tulpinilor de *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, nu există suficiente date pentru a demonstra eficacitatea sa clinică în infecții cu aceste specii.

Rezistență

Rezistența încrucișată

Mecanismul de acțiune al linezolidului diferă de cel al altor clase de antibiotice. Studiile *in vitro* efectuate pe culturi microbiene de stafilococi metilicilino-rezistenți, enterococi vancomicino- rezistenți și streptococi penicilino- și eritromicino-rezistenți au arătat că, de regulă, linezolid este activ împotriva microorganismelor care sunt rezistente la una sau mai multe clase de chimioterapice antimicrobiene.

Rezistența la linezolid este asociată cu mutații punctiforme la nivelul subunității 23S a ARN ribozomal. Ca și în cazul altor antibiotice, administrarea linezolid pentru perioade îndelungate și/sau pentru tratamentul infecțiilor greu de tratat, a determinat scăderea sensibilității. Rezistența la linezolid a fost raportată în cazul enterococilor, stafilococului auriu și stafilococilor coagulazo-negativi, fiind apreciată în general, cu terapia de lungă durată, utilizarea materialelor protetice sau existența abceselor nedrenate.

În cazul infecțiilor nosocomiale cu tulpini rezistente este important să se pună accent pe controlul infecției.

Informații din studiile clinice

Studii la copii și adolescenți:

În cadrul unui studiu deschis, eficiența 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 structurale cutanate, 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 (ÎI 95%: -4,9, 14,6).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Zyvoxid 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 sunt atinse după 2 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea linezolidului (după administrare orală și intravenoasă, conform unui studiu încrucișat) este completă (aproximativ 100%). Absorbția nu este afectată semnificativ de către alimente.

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) la 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 la un număr limitat 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 secreția glandelor sudoripare față de concentrația plasmatică a fost de 1,2:1, respectiv 0,55:1. Raportul dintre concentrațiile maxime la starea de echilibru în lichidul interstițial și lichidul din celulele alveolare pulmonare a fost de 4,5:1 și respectiv 0,15:1. Într-un studiu clinic restrâns, efectuat la subiecți cu șunt ventriculo-peritoneal și meninge neinflamat semnificativ, după administrarea de doze repetate, raportul concentrațiilor maxime de linezolid în lichidul cefalorahidian și în plasmă a fost de 0,7:1.

Metabolizare

Linezolidul este metabolizat în principal prin oxidarea inelului morfolinic, ducând în principal la formarea a 2 derivați inactivi de acid carboxilic cu ciclul deschis: acidul aminoetoxicetic (PNU-142300) și hidroxietilglicina (PNU-142586). Hidroxietilglicina reprezintă metabolitul principal la om și se presupune că se formează printr-un proces non-enzimatic. Acidul aminoetoxicetic 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 hidroxietilglicină (40 %), nemodificat (30 %) și ca acid aminoetoxicetic (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 hidroxietilglicină, respectiv acid aminoetoxicetic. Timpul mediu 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 disproporționalitate a clearance-ului. Aceasta pare să se datoreze unui clearance renal și non-renal mic la concentrații mai mari de linezolid. Cu toate acestea, diferența este mică și nu se reflectă în timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală

După administrarea de doze unice de 600 mg, s-a observat o creștere de 7-8 ori a concentrațiilor plasmatice a celor doi metaboliți primari ai linezolidului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min.), însă fără creșterea ariei de sub curba (ASC) concentrației plasmatice în funcție de timp a medicamentului ca atare. Deși prin hemodializă sunt îndepărtați în parte metaboliții principali ai linezolidului, concentrațiile plasmatice ale acestora după administrarea unei doze unice de 600 mg de linezolid au fost destul de 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 regulat ședințe de hemodializă, concentrațiile plasmatiche maxime ale celor doi metaboliți, după administrarea linezolid timp de câteva zile, au fost de 10 ori mai mari decât cele observate la pacienți cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatiche 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, acidului aminoetoxicetic și hidroxietilglicinei 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 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 de aceea nu se recomandă 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 administrare de doze unice sau repetate la copii (cu vârste cuprinse între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutateii corporale exprimată în kg) 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 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 greutateii corporale exprimată în kg) crește rapid în prima săptămână de viață. Ca urmare, nou-născuții cărora 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 cărora li se administrează 600 mg la fiecare 12 ore zilnic vor avea o expunere similară cu cea observată la adulții care primesc aceeași doză.

La copii și adolescenți cu șunt ventriculo-peritoneal cărora li s-a administrat linezolid 10 mg/kg la 12 ore sau la 8 ore, au fost observate concentrații variabile ale linezolidului în 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 linezolid pentru tratamentul empiric al infecțiilor SNC la copii și adolescenți.

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 plasmatiche sunt mai mari la femei și pot fi parțial atribuite diferențelor de greutate corporală. Deoarece timpul mediu de înjumătățire plasmatică a linezolidului nu este diferit semnificativ la bărbați față de femei, nu se așteaptă la femei creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche 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 expuși la nivele aproximativ egale cu cele de la om. Aceste efecte au fost reversibile la șobolanii maturizați din punct de vedere sexual dar nu și în cazul animalelor tinere tratate cu linezolid pe aproape toată durata maturizării sexuale. Au fost observate morfologia anormală a spermatozoizilor și hipertrofia celulelor epiteliale din testiculele șobolanilor masculi adulți 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, deși au fost vizibile modificări ale greutateii 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 de 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. A fost observată o ușoară toxicitate maternă la niveluri de expunere inferioare celor terapeutice. La șobolani a fost observată 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 greutateii corporale 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 lapte, concentrațiile măsurate fiind similare cu 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 nereversibilă, de intensitate ușoară către moderată, a nervului sciatic la doza de 80 mg/kg și zi. Un grad minim degenerare a nervului sciatic a fost observat de asemenea la un mascul care a primit această doză, în urma disecției efectuate după 3 luni. A fost efectuată o evaluare morfopatologică 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 datorită 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 în vârstă și poate fi o accentuare a unei modificări obișnuite de fond.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zyvoxid 600 mg comprimate filmate

Nucleu

Celuloză microcristalină (E 460)

Amidon de porumb

Amidonglicolat de sodiu tip A

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Stearat de magneziu (E 572)

Film

Hipromeloză (E 464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Ceară Carnauba (E 903)

Zyvoxid 100 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

Zahăr

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină (E 460)

Carboximetilceluloză sodică (E 466)

Aspartam (E 951)

Dioxid de siliciu coloidal, anhidru (E 551)

Citrat de sodiu (E 331)

Gumă Xanthan (E 415)

Benzoat de sodiu (E 211)

Acid citric anhidru (E 330)

Clorură de sodiu

Edulcoranți (fructoză, maltodextrină, (derivată din porumb), glicirizinat de monoamoniu, sorbitol)

Aromă naturală și artificială de portocale Nor-cap

Aromă naturală și artificială de cremă de portocale Nor-cap

Aromă naturală și artificială de mentă S.D F93125

Aromă naturală și artificială de vanilie S.D

Aromatizanți (acetoin, alfa-tocoferol aldehydă, aldehydă anisică, beta-cariofilen, acid n-butiric, lactat de butil butiril, delta-decalactonă, dimetil benzil carb acetat, alcool etilic, butirat de etil, etil maltol, etil vanilin, furaneol, terpeni de grepfruit, heliotropină, maltodextrină, amidon alimentar modificat, succinat de monometil, aldehydă de portocale, ulei de portocale FLA CP, ulei de portocale Valencia 2X, esență din ulei de portocale, carbonili din suc de portocale, terpeni de portocale, ulei esențial de mentă, propilenglicol, ulei de mandarine, extract de vanilie, vanilină, apă)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Zyvoxid 600 mg comprimate filmate

3 ani

Zyvoxid 100 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

Medicamentul în ambalajul original: 2 ani.

După reconstituire: 3 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

Înainte de reconstituire: A se păstra flaconul bine închis

După reconstituire: A se păstra flaconul în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zyvoxid 600 mg comprimate filmate

Cutie cu un blister PVC/Al a 10 comprimate filmate

Cutie cu un flacon conținând 10 comprimate filmate

Zyvoxid 100 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip III) cu capacitatea de 240 ml, conținând 66 g granule pentru suspensie orală. Fiecare flacon este închis cu capac din polipropilenă prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii și este ambalat în cutie cu o linguriță dozatoare dublă a 2,5 ml și a 5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Afânați granulele și reconstituiți folosind 123 ml de apă în două alicote aproximativ egale pentru a produce 150 ml de suspensie orală. Suspensia trebuie agitată puternic după fiecare adăugare de apă. Aspectul după reconstituire este o suspensie de culoare alb până la galben-portocaliu.

Înainte de utilizare, răsturnați ușor flaconul de câteva ori. A nu se agita.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2046/2009/01-02

2048/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.