Rezumatul planului de management al riscului pentru Linezolid Demo 2 mg/ml soluție perfuzabilă

VI.1 Elemente pentru tabelele sinoptice din EPAR

VI.1.1 Tabel sinoptic privind preocupările legate de siguranță

Rezumat privind Preocupările legate de siguranță	
Riscuri identificate importante	- Colită pseudomembranoasă - Mielosupresie - Anafilaxie - Acidoză lactică - Toxicitate mitocondrială - Sindrom serotoninergic - Convulsii - Neuropatie periferică - Neuropatie optică - Utilizare la pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, carcinoid, tireotoxicoză, depresie bipolară, tulburare schizoafectivă și stări confuzionale acute
Riscuri potențiale importante	- Risc crescut de deces la subgrupuri de pacienți cu infecții legate de cateter (ILC), în special la cei cu infecții concomitente cu microorganisme Gram-negativ - Suprainfecție (candidoză și infecții fungice) - Linezolid nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează orice medicamente care inhibă monoaminooxidaza A sau B - Interacțiuni cu alimentele: alimente cu conținut bogat în tiramină - Hipoglicemie - Afectare a fertilității
Informații lipsă	- Administrare pe termen lung (durata tratamentului mai mare de 28 zile) - Administrare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) - Administrare în timpul sarcinii - Efecte asupra sugarului atunci când se administrează în timpul alăptării - Administrare în insuficiența renală severă - Administrare în insuficiența hepatică - Supradozaj - Administrare la pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau ischemice și cu arsuri severe sau gangrenă

VI.1.2 Tabel privind studiile/activitățile suplimentare de farmacovigilență în curs de desfășurare și planificate în Planul de farmacovigilență

Nu există studii/activități suplimentare de farmacovigilență în curs de desfășurare sau planificate în Planul de farmacovigilență.

VI.1.3 Rezumat al planului de dezvoltare a eficacității după autorizare

Nu există un plan de dezvoltare a eficacității după autorizare.

VI.1.4 Tabel sinoptic privind măsurile de reducere la minimum a riscului

Riscuri identificate importante

Preocupări legate de siguranță	**Măsuri de reducere la minimum a riscului**	**Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
Colită pseudomembranoasă	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare" din RCP** *Diaree și colită asociate antibioticelor* *Colita pseudomembranoasă a fost raportată în asociere cu aproape toate medicamentele antibacteriene, inclusiv linezolid. Prin urmare este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în urma administrării oricăror medicamente antibacteriene. În caz de colită asociată cu antibioticul, suspectată sau confirmată, se poate justifica întreruperea administrării linezolidului. Trebuie introduse măsuri adecvate de gestionare terapeutică. Diareea asociată antibioticelor, colita asociată antibioticelor, inclusiv colita pseudomembranoasă și diarea asociată cu Clostridium difficile, au fost raportate în asociere cu aproape toate medicamentele antibacteriene, inclusiv linezolid, iar severitatea poate varia de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă forme grave de diaree în timpul sau după administrarea linezolidului. Dacă diareea asociată antibioticelor sau colita asociată antibioticelor este suspectată sau confirmată, trebuie întrerupt tratamentul în curs de desfășurare cu medicamente antibacteriene, inclusiv linezolid, și*	Nu există

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>

trebuie întreprinse imediat măsurile terapeutice adecvate. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate în această situație.

și

- **4.8 „Reacții adverse”** din RCP:

<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)</th></tr>
<tr><td>Infecții și infestări</td><td>colită asociată antibioticelor, inclusiv colită pseudomembranoasă</td></tr>
</table>

și la pct.

- **4 „Reacții adverse”** din Prospect:

Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu <Linezolid Demo>:

diaree severă care conține sânge și/sau mucus (colită asociată antibioticelor, inclusiv colită pseudomembranoasă), care, în circumstanțe foarte rare, se poate complica și poate pune viața în pericol.

- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.

</td><td></td></tr>
<tr><td>Mielosupresie</td><td>

- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.
  - **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP

Mielosupresie

La pacienții cărora li s-a administrat linezolid a fost raportată mielosupresie (inclusiv anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile cu informații disponibile privind evoluția, la întreruperea tratamentului cu linezolid, parametrii hematologici afectați au revenit la valorile de dinaintea tratamentului. Riscul acestor efecte pare a fi legat de durata tratamentului. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid pot prezenta un risc mai mare de discrazii

</td><td>Nu există</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>

sanguine comparativ cu pacienții mai tineri.

Trombocitopenia poate apărea mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, indiferent dacă sunt sau nu dializați. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei la pacienții care: prezintă anemie preexistentă, granulocitopenie sau trombocitopenie; li se administrează concomitent medicamente care pot scădea concentrația hemoglobinei, pot reduce parametrii hematologici sau pot afecta în mod negativ numărul sau funcția trombocitelor; prezintă insuficiență renală severă; li se administrează tratament timp de mai mult de 10–14 zile. Linezolid strebuie administrat acestor pacienți numai atunci când este posibilă monitorizarea atentă a concentrației hemoglobinei, hemogramei și numărului de trombocite.

Dacă apare mielosupresie semnificativă în timpul tratamentului cu linezolid, acesta trebuie oprit, cu excepția situației în care se consideră absolut necesară continuarea tratamentului; în acest caz, trebuie implementate monitorizarea intensivă a hemogramei și strategii adecvate de management.

- **4.8 „Reacții adverse”** din RCP

<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</th></tr>
<tr><td>Tulburări hematologice și limfatice</td><td>Mielosupresie</td></tr>
</table>

și

- **5.3. „Date preclinice de siguranță“** din RCP

Linezolid a produs mielosupresie reversibilă la șobolan și câine.

și la pct.:

- **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect

Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo>

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă :

aveți vânătăi și sângerați ușor

aveți anemie (aveți un număr scăzut de globule roșii)

</td><td></td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	sunteți predispus să faceți infecții și • **4 „Reacții adverse posibile“** din Prospect *Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.* *Alte reacții adverse includ:* *Frecvente: pot afecta cel mult 1 din 10 persoane:* *Sângerări sau vânătăi inexplicabile, care pot apărea ca urmare a modificărilor numerelor unor celule în sânge care pot afecta coagularea sângelui sau pot duce la anemie* *Anemie (număr scăzut de globule roșii în sânge)* *Modificări ale numărului anumitor celule în sânge care pot afecta capacitatea dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor* *Alte reacții adverse includ:* *Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:* *Scăderea numărului de trombocite* *Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate (cu frecvență necunoscută:care nu poate fi estimată din datele disponibile):* *Scăderea numărului de celule sanguine* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Anafilaxie	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.3 „Contraindicații“** din RCP *Contraindicații* *Hipersensibilitate la linezolid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.* *(6.1 Lista excipienților* *Glucoză monohidrat* *Citrat de sodiu* *Acid citric monohidrat* *Acid clorhidric 5N* *Hidroxid de sodiu 5N*	Nu există

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>
Apă pentru preparate injectabile
și
• 4.8 „Reacții adverse“ din RCP
<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</th></tr>
<tr><td>Tulburări ale sistemului imunitar</td><td>Anafilaxie</td></tr>
</table>
și la pct.:
• 2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“ din Prospect
Nu trebuie să fiți tratat cu <Linezolid Demo>:
dacă sunteți alergic la linezolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
și
• 4 „Reacții adverse posibile“ din Prospect
Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu <Linezolid Demo>:
reacții pe piele cum sunt roșeață și durere la nivelul pielii, descuamare (dermatită), erupții trecătoare pe piele sau umflare, în special în jurul feței și gâtului. Acesta poate fi un semn de reacție alergică și poate fi necesar să încetați să luați <Linezolid Demo>.

Alte reacții adverse includ:
Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:
Erupții trecătoare pe piele
- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.
</td><td></td></tr>
<tr><td>Acidoză lactică</td><td>- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.
• 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“ din RCP</td><td>Nu există</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>
Acidoză lactică
S-a raportat acidoză lactică la administrarea linezolidului. Pacienții care dezvoltă semne și sintome de acidoză lactică, inclusiv senzație de greață sau vărsături recurente, durere abdominală, concentrații scăzute de bicarbonat sau hiperventilație în timp ce li se administrează linezolid trebuie să primească imediat îngrijiri medicale. Dacă apare acidoză lactică, beneficiile continuării administrării linezolidului trebuie evaluate în raport cu riscurile potențiale.
și
• 4.8 „Reacții adverse“ din RCP
<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</th></tr>
<tr><td>Tulburări metabolice și de nutriție</td><td>Acidoză lactică</td></tr>
</table>
și la pct.:
• 2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“ din Prospect
Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo>
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului dezvoltați
senzație de greață sau vărsături recurente, durere abdominală sau respirație rapidă.
și
• 4 „Reacții adverse posibile“ din Prospect
Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu <Linezolid Demo>:
senzație de greață sau vărsături recurente, durere abdominală sau respirație rapidă.

Alte reacții adverse includ:
Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate
</td><td></td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	(cu frecvență necunoscută:care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Acidoză lactică (simptomele includ senzație de greață sau vărsături recurente, durere abdominală sau respirație rapidă)* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Toxicitate mitocondrială	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Disfuncție mitocondrială* *Linezolid inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Ca urmare a acestei inhibări, pot apărea reacții adverse, cum sunt acidoză lactică, anemie și neuropatie (optică și periferică); aceste evenimente sunt mai frecvente atunci când medicamentul se administrează pe perioade care depășesc 28 zile.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	Nu există
Sindromul serotoninergic	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Sindromul serotoninergic* *Au existat raportări spontane ale sindromului serotoninergic asociat administrării concomitente a linezolidului cu medicamente serotoninergice, inclusiv medicamente 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 cazului în care administrarea concomitentă a linezolidului și a medicamentelor serotoninergice este esențială. În aceste cazuri, pacienții trebuie observați atent în vederea identificării semnelor și simptomelor de sindrom serotoninergic, cum sunt disfuncție cognitivă, hiperpirexie și lipsă de coordonare. Dacă apar semne și simptome, medicul trebuie să ia în considerare întreruperea administrării unuia sau a ambelor medicamente; dacă se întrerupe administrarea concomitentă a medicamentului serotoninergic, pot apărea simptome de întrerupere.*	Nu există

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>

- **4.5. „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune“ din RCP**

Interacțiuni serotoninergice potențiale

Interacțiunea medicamentoasă potențială cu dextrometorfan a fost studiată la voluntari sănătoși. Subiecților li s-a administrat dextrometorfan (două doze de 20 mg administrate la intervale de 4 ore) cu sau fără linezolid. Nu s-au observat efecte ale sindromului serotoninergic (confuzie, delir, agitație, tremor, înroșire bruscă a pielii, diaforeză, hiperpirexie) la subiecții normali cărora li s-a administrat linezolid și dextrometorfan.

Experiența după punerea medicamentului pe piață: a existat o raportare privind un pacient care a dezvoltat efecte de tip sindrom serotoninergic în timp ce i se administra linezolid și dextrometorfan, care s-au rezolvat prin întreruperea administrării ambelor medicamente.

În timpul administrării clinice a linezolidului cu medicamente serotoninergice, inclusiv medicamente antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic. Prin urmare, în timp ce administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3), gestionarea terapeutică a pacienților pentru care este esențial tratamentul cu linezolid și medicamente serotoninergice, este descrisă la pct. 4.4.

și

- **4.8 „Reacții adverse“** din RCP

<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</th></tr>
<tr><td>Tulburări ale sistemului nervos</td><td>Sindrom serotoninergic</td></tr>
</table>

și la pct.:

- **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect

Atenționări și precauții

<Linezolid Demo> poate să nu fie adecvat pentru dumneavoastră în cazul în care răspundeți afirmativ la oricare dintre următoarele întrebări. În acest caz spuneți medicului dumneavoastră, deoarece va fi necesar să vă

</td><td></td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	controleze starea generală de sănătate și tensiunea arterială înainte și în timpul tratamentului sau poate decide că un alt tratament este mai bun pentru dumneavoastră. *Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că oricare dintre aceste categorii este valabilă în cazul dumneavoastră.* *Luați vreunul din următoarele medicamente?* *Medicamente antidepresive cunoscute sub denumirea de medicamente triciclice sau IRSS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), de exemplu amitriptilină, cipramil, clomipramină, dosulepină, doxepină, fluoxetină, fluvoxamină, imipramină, lofepramină, paroxetină; sertralină* *De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide totuși să vă administreze <Linezolid Demo>, dar va trebui să verifice starea dumneavoastră generală de sănătate și tensiunea arterială înaintea și în timpul tratamentului. În alte cazuri, medicul dumneavoastră poate decide că un alt tratament este mai potrivit pentru dumneavoastră.* *Anumite medicamente antidepresive cunoscute sub denumirea de triciclice sau ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei). Există multe medicamente de acest tip, printre care amitriptilină, cipramil, clomipramină, dosulepină, doxepină, fluoxetină, fluvoxamină, imipramină, lofepramină, paroxetină, sertralină.* și • **4 „Reacții adverse posibile“** din Prospect *Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.* *Alte reacții adverse includ:* *Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate (cu frecvență necunoscută:care nu poate fi estimată din datele disponibile):* *Sindromul serotoninergic (simptomele includ bătăi*	

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>rapide ale inimii, confuzie, transpirație anormală, halucinații, mișcări involuntare, frisoane și tremurături)
- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.</td><td></td></tr>
<tr><td>Convulsii</td><td>- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.
• 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“ din RCP
Convulsii
Au fost raportate convulsii la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu linezolid. În majoritatea acestor cazuri, au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii. Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicul dacă au antecedente de convulsii.
și
• 4.8 „Reacții adverse“ din RCP
<table><tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)</th></tr><tr><td>Tulburări ale sistemului nervos</td><td>convulsii</td></tr></table>
și la pct.:
• 2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“ din Prospect
Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo>
Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă :
aveți antecedente de convulsii

și
• 4 „Reacții adverse posibile“ din Prospect
Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu <Linezolid Demo>:
au fost raportate crize convulsive cu linezolid. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă</td><td>Nu există</td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	manifestați agitație, confuzie, delir, rigiditate, tremor, incoordonare și convulsii în timp ce vi se administrează de asemenea medicamente antidepresive cunoscute sub numele de ISRS. *Alte reacții adverse includ:* *Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:* - *Convulsii* Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Neuropatie periferică	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Neuropatie periferică și optică* *La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu linezolid au fost raportate cazuri de neuropatie periferică, precum și de neuropatie optică și nevrită optică, care uneori au progresat până la pierderea vederii; aceste raportări au vizat în principal pacienții tratați pe o perioadă mai lungă decât durata maximă recomandată de 28 zile.* *Tuturor pacienților trebuie să li se recomande să raporteze simptomele de afectare a vederii, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defecte ale câmpului vizual. În aceste cazuri, se recomandă evaluarea promptă și, dacă este necesar, trimiterea la un medic oftalmolog. Dacă pacienților li se administrează linezolid pe o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 zile, funcția vizuală a acestora trebuie monitorizată în mod periodic.* *Dacă apare neuropatie periferică sau optică, trebuie evaluată administrarea continuă a linezolidului în raport cu riscurile potențiale.* *Poate exista un risc crescut de neuropatii atunci când linezolidul este administrat la pacienții cărora li se administrează în prezent sau care au luat recent medicamente antimicobacteriene pentru tratamentul tuberculozei.* și • **4.8 „Reacții adverse“** din RCP	Nu există

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</th></tr>
<tr><td>Tulburări ale sistemului nervos</td><td>neuropatie periferică</td></tr>
</table>
și la pct.:
• 2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“ din Prospect
Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo>
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului manifestați
pierderea sensibilității la nivelul brațelor sau picioarelor sau senzație de furnicături sau înțepături la nivelul brațelor sau picioarelor
• 4 „Reacții adverse posibile“ din Prospect
Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de mai mult de 28 zile au raportat amorțeală, furnicături sau vedere încețoșată.

Alte reacții adverse includ:
Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:
Senzații cum sunt furnicături sau amorțeală.
Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate (cu frecvență necunoscută:care nu poate fi estimată din datele disponibile):
Slăbiciune și/sau modificări senzoriale
- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.
</td><td></td></tr>
<tr><td>Neuropatie optică</td><td>- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.
• 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“ din RCP
Neuropatie periferică și optică
La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu linezolid au fost raportate cazuri de neuropatie periferică, precum și de neuropatie optică și nevrită optică, care uneori au progresat până la pierderea vederii; aceste raportări au vizat în principal pacienții tratați pe o perioadă mai lungă</td><td>Nu există</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>

decât durata maximă recomandată de 28 zile.

Tuturor pacienților trebuie să li se recomande să raporteze simptomele de afectare a vederii, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defecte ale câmpului vizual. În aceste cazuri, se recomandă evaluarea promptă și, dacă este necesar, trimiterea la un medic oftalmolog. Dacă pacienților li se administrează linezolid pe o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 zile, funcția vizuală a acestora trebuie monitorizată în mod periodic.

Dacă apare neuropatie periferică sau optică, trebuie evaluată administrarea continuă a linezolidului în raport cu riscurile potențiale.

Poate exista un risc crescut de neuropatii atunci când linezolidul este administrat la pacienții cărora li se administrează în prezent sau care au luat recent medicamente antimicobacteriene pentru tratamentul tuberculozei.

și

- **4.8 „Reacții adverse“** din RCP

<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</th></tr>
<tr><td>Tulburări oculare</td><td>Neuropatie optică, nevrită optică, pierdere a vederii, modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor</td></tr>
</table>

și la pct.:

- **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect

Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo>

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului manifestați

probleme de vedere, cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în vederea detaliilor sau dacă câmpul vizual devine restrâns.

- **3 “Cum se administrează <Linezolid Demo>”** din Prospect

Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze vederea

</td><td></td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	dacă luați <Linezolid Demo> mai mult de 28 zile. și • **4 „Reacții adverse posibile“** din Prospect *Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.* *Spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu <Linezolid Demo>:* *probleme de vedere, cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepțieiculorilor, dificultăți în vederea detaliilor sau dacă câmpul vizual devine restrâns.* *Pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de mai mult de 28 zile au raportat amorțeală, furnicături sau vedere încețoșată. Dacă manifestați dificultăți de vedere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.* *Alte reacții adverse includ:* *Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:* *Vedere încețoșată.* *Reacții adverse rare (pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane):* *Restrângerea câmpului vizual* *Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate (cu frecvență necunoscută:care nu poate fi estimată din datele disponibile):* *Modificări în percepția culorilor sau dificultăți în vederea detaliilor* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Utilizare la pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, carcinoid, tireotoxicoză,	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.3 „Contraindicații“** din RCP *Cu excepția cazului în care există structuri medicale disponibile pentru observarea atentă și monitorizarea tensiunii arteriale, linezolidul nu trebuie administrat pacienților cu următoarele afecțiuni clinice subiacente sau*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
depresie bipolară, tulburare schizoafectivă și stare confuzională acută	*cărora li se administrează concomitent următoarele tipuri de medicamente:* *Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, carcinoid, tireotoxicoză, depresie bipolară, tulburare schizoafectivă, stare confuzională acută.* și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect *Atenționări și precauții* *<Linezolid Demo> poate să nu fie adecvat pentru dumneavoastră în cazul în care răspundeți afirmativ la oricare dintre următoarele întrebări. În acest caz spuneți medicului dumneavoastră, deoarece va fi necesar să vă controleze starea generală de sănătate și tensiunea arterială înaintea și în timpul tratamentului sau poate decide că un alt tratament este mai bun pentru dumneavoastră.* *Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că oricare dintre aceste categorii este valabilă în cazul dumneavoastră.* *Aveți tensiune arterială ridicată, indiferent dacă luați sau nu medicamente pentru aceasta?* *Ați fost diagnosticat cu hipertiroidism?* *Aveți o tumoare a glandelor suprarenale (feocromocitom) sau sindrom carcinoid (cauzat de tumori ale sistemului hormonal, cu simptome de diaree, înroșire a pielii, respirație șuierătoare)?* *Suferiți de depresie maniacală, tulburare schizoafectivă, confuzie mentală sau alte probleme mentale?* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	

Riscuri potențiale importante

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
Risc crescut de	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
deces la subgrupuri de pacienți cu infecții legate de cateter (ILC), în special la cei cu infecții concomitente cu microorganisme Gram-negativ	legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Dezechilibru privind mortalitatea în cadrul unui studiu clinic la pacienții cu infecții ale sângelui asociate cateterului, provocate de bacterii Gram-pozitiv.* *S-a observat o mortalitate excesivă la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu linezolid, în comparație cu vancomicina/dicloxacilina/oxacilina, în cadrul unui studiu deschis la pacienți cu afecțiuni grave, cu infecții asociate cateterului intravascular [78/363 (21,5%) comparativ cu 58/363 (16,0%)]. Principalul factor care a influențat rata mortalității a fost starea de infecție cu bacterii Gram-pozitiv la momentul inițial. Ratele de mortalitate au fost similare la pacienții cu infecții cauzate exclusiv de organisme Gram-pozitiv (raportul probabilităților 0,96; interval de încredere 95%: 0,58-1,59), dar au fost semnificativ mai mari (p=0,0162) în grupul tratat cu linezolid la pacienții cu orice alt microorganism patogen sau fără microorganism patogen la momentul inițial (raportul probabilităților 2,48; interval de încredere 95%: 1,38-4,46). Cel mai mare dezechilibru a apărut în timpul tratamentului și în interval de 7 zile de la întreruperea administrării medicamentului de studiu. Mai mulți pacienți din grupul tratat cu linezolid au dezvoltat infecții cu microorganisme patogene Gram-negativ în timpul studiului și au decedat din cauza infecțiilor cauzate de microorganisme patogene Gram-negativ și infecții polimicrobiene. Prin urmare, în infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi, linezolidul trebuie administrat numai la pacienții cu infecție concomitentă cunoscută sau posibilă cu microorganisme Gram-negativ, dacă nu există alte opțiuni de tratament disponibile (vezi secțiunea 4.1).* În aceste circumstanțe, tratamentul împotriva microorganismelor Gram-negativ trebuie început concomitent. - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Suprainfecție (candidoză și infecții fungice)	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct. • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP	Nu există

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td></td><td>

Suprainfecție

Administrarea prelungită a antibioticelor poate provoca ocazional o dezvoltare excesivă a microorganismelor rezistente. De exemplu, aproximativ 3% din pacienții cărora li se administrează dozele recomandate de linezolid au manifestat candidoză corelată cu medicamentul în timpul studiilor clinice. În cazul în care apare suprainfecție în timpul tratamentului, se impune adoptarea unor măsuri adecvate.

și

- **4.8 „Reacții adverse“** din RCP

<table>
<tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)</th></tr>
<tr><td>Infecții și infestări</td><td>Candidoză, candidoză orală, candidoză vaginală, infecții fungice</td></tr>
</table>

și la pct.:

- **4 „Reacții adverse posibile“** din Prospect

Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Alte reacții adverse includ:

Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:

Infecții fungice, în special candidoză vaginală sau orală

- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.

</td><td></td></tr>
<tr><td>Linezolid nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează orice medicamente care inhibă monoaminooxidaza A sau B</td><td>

- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.:

- **4.3 „Contraindicații“** din RCP

Linezolid nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează orice medicamente care inhibă monoaminooxidaza A sau B (de exemplu fenelzină, izocarboxazid, selegilină, moclobemidă) sau în interval de două săptămâni de la administrarea unui astfel de medicament.

- **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP

Inhibitori de monoaminooxidază

Linezolidul este un inhibitor reversibil, neselectiv al

</td><td>Nu există</td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	monoaminooxidazei (IMAO); cu toate acestea, la dozele utilizate pentru tratamentul antibiotic, nu exercită un efect antidepresiv. Există date foarte limitate provenite din studiile cu privire la interacțiunile medicamentoase și referitoare la siguranța linezolidului atunci când acesta este administrat pacienților cu afecțiuni subiacente și/sau cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea să îi expună riscului de inhibare a MAO. Prin urmare, linezolidul nu este recomandat pentru utilizare în aceste circumstanțe, cu excepția cazului în care este posibilă observarea și monitorizarea atentă a pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.5). și • **4.5. „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune“ din RCP** *Inhibitori de monoaminooxidază* *Linezolidul este un inhibitor reversibil, neselectiv al monoaminooxidazei (IMAO). Există date foarte limitate provenite din studiile cu privire la interacțiunile medicamentoase și referitoare la siguranța linezolidului atunci când acesta este administrat pacienților cărora se administrează concomitent medicamente care ar putea să îi expună riscului de inhibare a MAO. Prin urmare, linezolidul nu este recomandat pentru utilizare în aceste circumstanțe, cu excepția cazului în care este posibilă observarea și monitorizarea atentă a pacientului (vezi secțiunile 4.3 și 4.4).* și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect *Nu trebuie să fiți tratat cu <Linezolid Demo>:* *dacă luați sau ați luat în ultimele 2 săptămâni orice medicamente cunoscute sub denumirea de inhibitori de monoaminooxidază (IMAO: de exemplu fenelzină, izocarboxazid, selegilină, moclobemidă). Aceste medicamente pot fi utilizate pentru tratamentul depresiei sau al bolii Parkinson.* *Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat în*	

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	ultimele 2 săptămâni următoarele medicamente, deoarece <Linezolid Demo> nu trebuie administrat dacă luați deja aceste medicamente sau le-ați luat recent. *inhibitori de monoaminooxidază (IMAO, de exemplu fenelzină, izocarboxazid, selegilină, moclobemidă). Acestea pot fi utilizate pentru tratamentul depresiei sau al bolii Parkinson.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Interacțiuni cu alimentele: alimente cu conținut bogat în tiramină	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Utilizarea împreună cu alimente bogate în tiramină* *Pacienții trebuie sfătuiți să nu consume cantități mari de alimente bogate în tiramină (vezi pct. 4.5).* și • **4.5. „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune“ din RCP** *Utilizarea împreună cu alimente bogate în tiramină* *La pacienții care au utilizat linezolid și tiramină în doză mai mică de 100 mg, nu a fost observat un răspuns presor semnificativ. Această observație indică faptul că este suficient să se evite ingerarea unor cantități excesive de alimente și băuturi cu conținut crescut de tiramină (de exemplu, brânză fermentată, extracte din drojdie, băuturi alcoolice nedistilate și produse fermentate din soia, cum este sosul de soia).* și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect *<Linezolid Demo> împreună cu alimente, băuturi și alcool* *Evitați consumul de cantități mari de brânză fermentată, extracte din drojdie sau extracte din boabe de soia, de exemplu sos de soia, și consumul de alcool etilic, în special bere la halbă și vin. Acest lucru se datorează faptului că <Linezolid Demo> poate reacționa cu o substanță numită tiramină, care este prezentă în mod natural în unele alimente. Această interacțiune poate provoca o creștere a tensiunii arteriale.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	Nu există

<table>
<tr><th>Preocupări legate de siguranță</th><th>Măsuri de reducere la minimum a riscului</th><th>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului</th></tr>
<tr><td>Hipoglicemie</td><td>- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.:
• 4.8 „Reacții adverse“ din RCP
<table><tr><th>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</th><th>Mai puțin frecvente (≥ 1/1.000 și < 1/100)</th></tr><tr><td>Investigații diagnostice</td><td><u>Biochimice</u>

Scădere a glicemiei postprandiale</td></tr></table>
și la pct.:
• 4 „Reacții adverse posibile“ din Prospect
Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Alte reacții adverse includ:
Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane:
Modificări ale rezultatelor unor analize de sânge, inclusiv cele care măsoară concentrația de zahăr în sângele dumneavoastră
- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.</td><td>Nu există</td></tr>
<tr><td>Afectarea fertilității</td><td>- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.:
• 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“ din RCP
Afectarea fertilității
Linezolid scade în mod reversibil fertilitatea și induce o morfologie anormală a spermatozoizilor la șobolanii masculi adulți, la niveluri de expunere aproximativ egale cu cele estimate la om; nu sunt cunoscute posibilele efecte ale linezolidului asupra aparatului reproducător masculin uman (vezi pct. 5.3).
• 4.6. „Fertilitatea, sarcina și alăptarea“ din RCP
Fertilitatea
În studiile efectuate la animale, linezolidul a cauzat o scădere a fertilității (vezi pct. 5.3).
și
• 5.3. „Date preclinice de siguranță“ din RCP
Linezolid scade fertilitatea și capacitatea de reproducere la șobolanii masculi, la nivele de expunere aproximativ egale cu cele de la om. La animalele aflate la maturitate sexuală,</td><td>Nu există</td></tr>
</table>

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	aceste efecte au fost reversibile. Cu toate acestea, efectele nu au fost reversibile în cazul animalelor tinere tratate cu linezolid pe aproape toată durata maturizării sexuale. S-au observat: morfologia anormală a spermatozoizilor, hipertrofia celulelor epiteliale precum și hiperplazia epididimului testiculelor șobolanilor masculi adulți. Se pare că linezolidul afectează maturarea spermatozoizilor de șobolan. Administrarea suplimentară de testosteron nu a influențat efectele linezolidului asupra fertilității. La câinii tratați timp de o lună nu a fost observată hipertrofia epididimului, deși au fost vizibile modificări ale greutății prostatei, testiculelor și epididimului. *Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șoarece și șobolan 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 șoarece și au fost corelate cu creșterea ratei mortalității embrionare, inclusiv pierderea tuturor puilor fătați recent, greutate mică fetală și accentuare a predispoziției genetice normale a variațiilor sternale la tulpini de șoarece. La șobolan a fost observată o ușoară toxicitate maternă la niveluri de expunere inferioare expunerilor clinice prevăzute. S-au observat: toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate mică la naștere, osificare redusă a sternului, scădere a ratei de supraviețuire a puilor și întârzieri ușoare 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 greutății 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.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	

Informații lipsă

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
Administrarea pe termen lung (durata tratamentului mai mare de 28 zile)	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.2 „Doze și mod de administrare“** din RCP *Doze* *Durata maximă a tratamentului este de 28 zile. Siguranța și eficacitatea linezolidului atunci când este administrat pe perioade mai lungi de 28 zile nu au fost stabilite.* • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Mielosupresie* *În cadrul unor studii de tip utilizare compasională (tratamente de ultimă instanță), a fost raportată o incidență mai mare a anemiei grave la pacienții cărora li s-a administrat linezolid pe perioade mai mari decât durata maximă recomandată, de 28 zile. Acești pacienți au necesitat mai frecvent transfuzii sanguine. După punerea medicamentului pe piață au fost raportate, de asemenea, cazuri de anemie care au necesitat transfuzie sanguină, majoritatea înregistrându-se la pacienții cărora li s-a administrat linezolid pe perioade mai mari de 28 zile.* *După punerea medicamentului pe piață au fost raportate cazuri de anemie sideroblastică. În cazurile în care debutul a fost documentat, majoritatea pacienților au primit tratament cu linezolid pe perioade mai mari de 28 zile. Cei mai mulți dintre pacienți s-au recuperat total sau parțial după întreruperea administrării, cu sau fără tratament pentru anemie.* *Disfuncție mitocondrială* *Linezolid inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Ca urmare a acestei inhibări, pot apărea reacții adverse, cum sunt acidoză lactică, anemie și neuropatie (optică și periferică); aceste evenimente sunt mai frecvente atunci când medicamentul se administrează pe perioade care depășesc 28 de zile.* *Neuropatie periferică și optică* *La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu linezolid au fost raportate cazuri de neuropatie*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	periferică, precum și de neuropatie optică și nevrită optică, care uneori au progresat până la pierderea vederii; aceste raportări au vizat în principal pacienții tratați pe o perioadă mai lungă decât durata maximă recomandată de 28 de zile. *Tuturor pacienților trebuie să li se recomande să raporteze simptomele de afectare a vederii, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defecte ale câmpului vizual. În aceste cazuri, se recomandă evaluarea promptă și, dacă este necesar, trimiterea la un medic oftalmolog. Dacă pacienților li se administrează linezolid pe o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 de zile, funcția vizuală a acestora trebuie monitorizată în mod periodic.* *Studii clinice* *Siguranța și eficacitatea linezolidului atunci când este administrat pe perioade mai lungi de 28 zile nu au fost stabilite.* și • **4.8 „Reacții adverse“** din RCP *În studiile clinice controlate în care linezolidul a fost administrat timp de până la 28 zile, 2% dintre pacienți au raportat anemie. În cadrul unui program de utilizare compasională (tratament de ultimă instanță) la pacienți cu infecții care pun viața în pericol și comorbidități subiacente, procentul pacienților care au dezvoltat anemie atunci când li s-a administrat linezolid timp de ≤ 28 zile a fost de 2,5% (33/1326), comparativ cu 12,3% (53/430) atunci când au fost tratați timp de > 28 zile. Procentul cazurilor care au raportat anemie gravă asociată medicamentului și care au necesitat transfuzii sanguine a fost de 9% (3/33) la pacienții tratați ≤ 28 zile și de 15% (8/53) la cei tratați > 28 zile.* și la pct.: • **3 „Cum se administrează <Linezolid Demo>“** din Prospect *Un ciclu de tratament durează de obicei între 10 și 14 zile, dar poate ajunge până la 28 zile. Siguranța și*	

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite pentru perioade de tratament mai lungi de 28 zile. Medicul dumneavoastră va decide durata tratamentului. și • **4 „Reacții adverse posibile“** din Prospect *Ca toate medicamentele, <Linezolid Demo> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.* *Pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de mai mult de 28 zile au raportat amorțeală, furnicături sau vedere încețoșată. Dacă manifestați dificultăți de vedere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil*. - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Administrare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.2 „Doze și mod de administrare“** din RCP *Doze* *Copii și adolescenți: Nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani), pentru a stabili recomandări privind dozele (vezi pct. 5.1 și 5.2). Prin urmare, până când vor fi disponibile date suplimentare, administrarea linezolidului la această grupă de vârstă nu este recomandată.* și • **5.2. „Proprietăți farmacocinetice**“ din RCP *Copii și adolescenți (cu vârsta< 18 ani): Nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani), prin urmare, nu se recomandă administrarea linezolidului la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2). Sunt necesare studii suplimentare pentru a recomanda doze sigure și eficace. Studiile de farmacocinetică indică faptul că după administrarea de doze unice și repetate la copii (cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutății corporale exprimată în kg) a fost mai mare la copii decât la adulți,*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	însă a scăzut odată cu creșterea vârstei. *La copiii cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 12 ani, administrarea unei doze zilnice de 10 mg/kg greutate corporală la intervale de 8 ore a determinat o expunere echivalentă celei obținute 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 greutății corporale exprimată în kg) crește rapid în prima săptămână de viață. Prin urmare, nou-născuții cărora li se administrează zilnic 10 mg/kg greutate corporală la intervale de 8 ore au cea mai mare expunere în prima zi de viață. Cu toate acestea, în timpul primei săptămâni de viață nu se estimează acumularea excesivă pentru această schemă de administrare, deoarece clearance-ul crește rapid în această perioadă.* *La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), profilul farmacocinetic al linezolidului a fost similar celui de la adulți, după administrarea unei doze de 600 mg. Prin urmare, adolescenții cărora li se administrează zilnic 600 mg la fiecare 12 ore vor avea o expunere similară cu cea observată la adulții cărora li se administrează 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 a unei doze unice, fie a dozelor repetate de linezolid. Nu s-a reușit atingerea sau menținerea concentrațiilor terapeutice în LCR. Prin urmare, nu se recomandă administrarea linezolidului la copii și adolescenți pentru tratamentul empiric al infecțiilor sistemului nervos central.* și la pct.: • **3 „Cum se administrează <Linezolid Demo>“** din Prospect *Utilizarea la copii și adolescenți* *<Linezolid Demo> nu este utilizat în mod normal pentru tratament la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
Utilizarea în timpul sarcinii	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.6. „Fertilitatea, sarcina și alăptarea“** din RCP *Sarcina* *Nu există date adecvate privind utilizarea linezolidului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Există un risc potențial la om.* *Linezolid nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, și anume dacă beneficiul potențial depășește riscul teoretic.* și • **5.3. „Date preclinice de siguranță“** din RCP *Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șoarece și șobolan 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 șoarece și au fost corelate cu creșterea ratei mortalității embrionare, inclusiv pierderea tuturor puilor fătați recent, greutate mică fetală și accentuare a predispoziției genetice normale a variațiilor sternale la tulpini de șoarece. La șobolani, a fost observată o ușoară toxicitate maternă la niveluri de expunere inferioare celor terapeutice. S-a observat toxicitate fetală ușoară, manifestată prin scăderea greutății corporale fetale, reducerea osificării sternului, scăderea ratei de supraviețuire a puilor și întârzieri ușoare ale creșterii. La împerechere, acești pui au prezentat o creștere reversibilă, corelată cu doza, a ratei avorturilor pre-implantare, ceea ce corespunde cu scăderea fertilității. La iepure, greutatea mică la naștere a apărut doar în prezența toxicității materne (semne clinice, reducerea ratei creșterii greutății corporale și a consumului de hrană) la niveluri de expunere de 0,06 ori mai mici față de expunerea anticipată la om, calculată pe baza ASC. Este cunoscută sensibilitatea speciei la efectul antibioticelor.* și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	Sarcina, alăptarea și fertilitatea *Nu se cunoaște efectul <Linezolid Demo> la femeile gravide. Prin urmare, nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Efectul asupra sugarului atunci când se administrează în timpul alăptării	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.3 „Contraindicații“** din RCP *Datele obținute din studiile la animale sugerează faptul că linezolid și metaboliții acestuia pot trece în laptele matern și, în consecință, alăptarea trebuie întreruptă înaintea și în timpul administrării.* • **4.6. „Fertilitatea, sarcina și alăptarea“** din RCP *Alăptarea* *Datele obținute din studiile la animale sugerează faptul că linezolid și metaboliții acestuia pot trece în laptele matern și, în consecință, alăptarea trebuie întreruptă înaintea și în timpul administrării.* și • **5.3. „Date preclinice de siguranță“** din RCP *La șobolan, linezolidul și metaboliții acestuia sunt excretați în lapte și concentrațiile măsurate au fost mai mari decât cele din plasma maternă.* și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect *Nu trebuie să vi se administreze <Linezolid Demo>: dacă alăptați. Acest lucru se datorează faptului că <Linezolid Demo> trece în laptele matern și ar putea afecta sugarul.* *Sarcina, alăptarea și fertilitatea* *Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu <Linezolid Demo>, deoarece <Linezolid Demo> trece în laptele matern și poate afecta sugarul.*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	- Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Administrare în insuficiența renală severă	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.2 „Doze și mod de administrare“** din RCP *Doze* *Pacienți cu insuficiență renală severă (ClCR < 30 ml/min): Nu este necesară ajustarea dozei.* *Deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă nu se cunoaște semnificația clinică a expunerii mai mari (de până la 10 ori) la cei doi metaboliți primari ai linezolidului, la acest grup de pacienți administrarea trebuie făcută cu prudență mărită și numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic asociat.* *Având în vedere că aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, linezolidul trebuie administrat după dializă la pacienții care efectuează această procedură.* *Metaboliții primari ai linezolidului sunt îndepărtați parțial prin hemodializă, dar concentrațiile plasmatice ale acestora după ședința de dializă rămân încă mult mai mari față de cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.* *Prin urmare, linezolidul trebuie administrat cu prudență mărită la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă și numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic asociat.* *Până în prezent nu există date suficiente privind administrarea linezolidului la pacienți care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulatoriu (DPCA) sau care urmează tratamente alternative pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).* • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Mielosupresie* *Trombocitopenia poate apărea mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, indiferent dacă sunt sau nu dializați. Prin urmare se recomandă monitorizarea*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	strictă a hemogramei la pacienții cu insuficiență renală severă. Linezolidul trebuie administrat la acești pacienți numai atunci când este posibilă monitorizarea atentă a numărului de trombocite. *Grupe speciale de pacienți* *Linezolid trebuie administrat cu prudență deosebită la pacienții cu insuficiență renală severă și numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).* și • **5.2. „Proprietăți farmacocinetice“** din RCP *Grupe speciale de pacienți* *Pacienți 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 principali ai linezolidului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Cu toate acestea, nu a fost înregistrată o creștere a ASC a medicamentului inițial. Deși prin hemodializă sunt îndepărtați, într-o oarecare măsură, metaboliții principali ai linezolidului, după administrarea unei doze unice de 600 mg, concentrațiile plasmatice ale acestora 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 pacienți cu insuficiență renală severă, dintre care 21 efectuau regulat ședințe de hemodializă, concentrațiile plasmatice maxime ale celor doi metaboliți principali, după administrarea linezolidului timp de câteva zile, au fost de 10 ori mai mari decât cele observate la pacienți cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale linezolidului 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).* și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect	

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo> *Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă :* *aveți probleme cu rinichii, în special dacă vi se efectuează dializă* și • **3 „Cum se administrează <Linezolid Demo>“** din Prospect *Adulți* *Dacă vi se efectuează dializă renală, trebuie să vi se administreze <Linezolid Demo> după dializă.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Administrare în insuficiența hepatică	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.2 „Doze și mod de administrare“** din RCP *Doze* *Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei.* *Cu toate acestea, deoarece datele clinice sunt limitate, la acești pacienți se recomandă administrarea linezolidului numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic asociat (vezi pct. 4.4 și 5.2).* • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Grupe speciale de pacienți* *Se recomandă ca administrarea linezolidului la pacienții cu insuficiență hepatică severă să se efectueze numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depșește riscul teoretic asociat (vezi pct. 4.4 și 5.2).* și • **5.2. „Proprietăți farmacocinetice“ din RCP** *Grupe speciale de pacienți* *Pacienți cu insuficiență hepatică: Datele limitate indică faptul că parametrii farmacocinetici ai linezolidului, PNU-142300 și PNU-142586 nu sunt modificați la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A sau B Child-Pugh). Farmacocinetica linezolidului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) nu a fost evaluată. Cu toate*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	acestea, deoarece linezolidul este metabolizat printr-un proces neenzimatic, nu se aşteaptă ca afectarea funcției hepatice să modifice în mod semnificativ metabolismul acestuia (vezi secțiunile 4.2 şi 4.4). și la pct.: • **2 „Ce trebuie să știți înainte să fiți tratat cu <Linezolid Demo>“** din Prospect *Aveți grijă deosebită când utilizați <Linezolid Demo>* *Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă :* *aveți probleme cu ficatul* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	
Supradozaj	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.9 „Supradozaj“** din RCP *Nu se cunoaște un antidot specific.* *Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Cu toate acestea, următoarele informații pot fi utile:* *Se recomandă tratament de susținere împreună cu menținerea filtrării glomerulare. Aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în timpul celor 3 ore de hemodializă, dar nu sunt disponibile date privind eliminarea linezolidului prin dializă peritoneală sau hemoperfuzie. Cei doi metaboliți principali ai linezolidului sunt, de asemenea, eliminați într-o anumită măsură prin hemodializă.* *Semnele de toxicitate la șobolan, după administrarea unor doze de linezolid de 3000 mg/kg şi zi, au fost scăderea activității şi ataxia, în timp ce câinii tratați cu 2000 mg/kg şi zi au prezentat vărsături şi tremurături.* - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	Nu există
Administrare la pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau ischemice și cu arsuri severe sau gangrenă	- Informații referitoare la medicament: Această preocupare legată de siguranță este enumerată la pct.: • **4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare“** din RCP *Studii clinice* *Studiile clinice controlate nu au inclus pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau ischemice,*	Nu există

Preocupări legate de siguranță	Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului
	arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, experiența administrării linezolidului pentru tratamentul acestor afecțiuni este limitată. - Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală.	

VI.2 Elemente pentru un rezumat public

VI.2.1 Prezentare generală a epidemiologiei bolii

Pneumonie nosocomială

Pneumonia nosocomială, sau dobândită în spital (o inflamație a plămânilor), este o infecție a căilor respiratorii inferioare care nu era prezentă la internarea în spital. De obicei, infecțiile care apar în decurs de 48-72 ore de la internare sunt considerate dobândite în spital. Pneumonia nosocomială este a doua cea mai frecventă infecție nosocomială (după infecțiile tractului urinar) și reprezintă 15-20% din total. Este cea mai frecventă cauză de deces printre infecțiile nosocomiale și este cauza principală de deces în unitățile de terapie intensivă. Este unul dintre cele mai frecvente diagnostice din unitățile de terapie intensivă medicală și chirurgicală (UTI) și este frecventă la pacienții cărora li se efectuează ventilație mecanică (ventilație asistată sau controlată, folosind dispozitive mecanice care funcționează automat pentru a genera presiune în căile respiratorii). Pneumonia nosocomială apare și la pacienții din secțiile generale ale spitalelor, care nu sunt supuși ventilației mecanice. 90% din aceste infecții sunt bacteriene.

Pneumonie comunitară (PC):

PC este o infecție cauzată de microorganisme prezente în comunitate, mai degrabă decât în spital sau în unitățile de îngrijire pe termen lung. Infecția începe în afara spitalului sau este diagnosticată în decurs de 48 ore de la internarea în spital, la o persoană care nu a fost într-o unitate de îngrijire pe termen lung înainte de internare. PC reprezintă o problemă majoră de sănătate, deoarece este o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la nivel mondial. O serie de microorganisme pot duce la apariția PC, cauzată frecvent de o infecție bacteriană, mai degrabă decât de un virus. PC rezultă de obicei din inhalarea sau aspirarea microorganismelor patogene pulmonare într-un segment sau lob pulmonar.

Infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi (ICPTM):

Infecțiile pielii și țesuturilor moi (ICPTM) sunt un grup divers de infecții, cu o gamă largă de manifestări și cauze microbiologice. ICPTM sunt cele mai dificile dintre aceste afecțiuni clinice, iar spitalizarea este frecventă pentru pacienții cu ICPTM, care sunt tratați prin drenarea zonei afectate și cu

antibiotice (inclusiv Linezolid). Această afecțiune acoperă o gamă largă de manifestări clinice, cum sunt infecțiile situate mult sub suprafața pielii, necesitatea unei intervenții chirurgicale, prezența semnelor sistemice de infecții sanguine, prezența unor complicații nedorite, scăderea numărului de globule albe, alimentarea inadecvată cu sânge a țesuturilor, moartea unui grup de celule, arsuri și mușcături. *Staphylococcus aureus* este cea mai frecventă cauză a ICPTM pe toate continentele, iar Linezolid este foarte potrivit pentru tratamentul infecțiilor cauzate de acest microorganism.

VI.2.2 Rezumatul beneficiilor tratamentului

LINEZOLID este un antibiotic sintetic din grupa oxazolidinonelor care acționează prin oprirea creșterii anumitor bacterii (germeni) care provoacă infecții. Este utilizat pentru tratamentul pneumoniei nosocomiale, a pneumoniei dobândite în comunitate și a infecțiilor complicate cutanate sau subcutanate. Linezolid este de obicei activ împotriva microorganismelor care sunt rezistente la una sau mai multe alte clase de agenți antimicrobieni.

Linezolidul trebuie administrat numai în mediul spitalicesc și după consultarea unui specialist relevant, cum ar fi un microbiolog sau un specialist în boli infecțioase.

VI.2.3 Aspecte necunoscute legate de beneficiile tratamentului

Eficacitatea linezolidului atunci când este administrat pe perioade mai lungi de 28 zile nu a fost stabilită.

Nu există date suficiente privind eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani), pentru a stabili recomandări privind dozele.

Nu există date adecvate privind utilizarea linezolidului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere. Există un risc potențial la om. Linezolid nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, și anume dacă beneficiul potențial depășește riscul teoretic

Există o experiență clinică limitată privind administrarea linezolidului la femeile care alăptează. Datele obținute din studiile la animale sugerează faptul că linezolid și metaboliții acestuia pot trece în laptele matern și, în consecință, alăptarea trebuie întreruptă înaintea și în timpul administrării.

Linezolidul trebuie administrat cu prudență mărită la pacienții cu probleme renale severe, cărora li se efectuează dializă și numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic asociat.

Există date clinice limitate privind utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice severe și se recomandă ca linezolidul să fie administrat la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic.

Nu există date clinice pentru pacienții cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau ischemice, arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, experiența administrării linezolidului pentru tratamentul acestor afecțiuni este limitată.

VI.2.4 Rezumat privind preocupările legate de siguranță

Riscuri identificate importante

Risc	**Ce este cunoscut**	**Capacitate de prevenire**
Boală inflamatorie acută a colonului cauzată de antibiotice (colită pseudomembranoasă)	Există un risc de colită pseudomembranoasă. Diaree severă care conține sânge și/sau mucus (colită asociată antibioticelor, inclusiv colită pseudomembranoasă), care, în circumstanțe foarte rare, se poate complica și poate pune viața în pericol.	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu LINEZOLID.
Scădere severă a producției de celule sanguine responsabile de asigurarea imunității, transportul oxigenului și/sau responsabile de coagularea normală a sângelui (supresie a măduvei osoase)	Există un risc de supresie a măduvei osoase, cu frecvență necunoscută. Sângerări sau vânătăi inexplicabile, care pot fi cauzate de modificări ale numărului anumitor celule sanguine care pot afecta coagularea sângelui sau pot duce la anemie, modificări ale numărului anumitor celule sanguine care combat infecțiile, precum și anemie (număr scăzut de globule roșii) sunt frecvente și pot afecta până la 1 din 10 persoane. Scăderea numărului de trombocite este mai puțin frecventă și poate afecta cel mult 1 din 100 persoane. Nu se cunoaște frecvența scăderii numărului de celule sanguine.	Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra tratament cu acest medicament dacă aveți vânătăi și sângerați ușor, dacă sunteți anemic (aveți un număr scăzut de globule roșii) sau dacă sunteți predispus la infecții.
Reacții alergice severe	Există riscul apariției unor reacții cutanate grave, cum sunt sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și angioedemul (umflături, în special în jurul feței și gâtului).	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați orice semn de reacție pe piele în timpul tratamentului cu LINEZOLID. Acestea pot fi semne ale unei reacții

Risc	Ce este cunoscut	Capacitate de prevenire
	Erupțiile cutanate tranzitorii sunt rare și pot afecta până la 1 din 100 de persoane. LINEZOLID nu trebuie utilizat la pacienți alergici la linezolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. Reacțiile alergice grave sunt tratate cu adrenalină, corticosteroizi, antihistaminice medicamente care dilată căile respiratorii și lichide administrate pe cale intravenoasă.	alergice severe și poate fi necesar să încetați să luați LINEZOLID. Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă sunteți alergic la linezolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. Medicul dumneavoastră trebuie să știe acest lucru înainte să vi se administreze acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă se întâmplă acest lucru.
pH scăzut în țesuturile corpului și în sânge (acidoză lactică).	Există un risc de acidoză lactică. Simptomele includ senzație de greață și vărsături recurente, durere abdominală, respirație rapidă. Nu se cunoaște frecvența acidozei lactice.	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă în timpul tratamentului cu LINEZOLID aveți senzație de greață sau vărsături recurente, durere abdominală sau respirație rapidă.
Deteriorarea sau reducerea semnificativă a numărului de mitocondrii din celulele organismului (toxicitate mitocondrială)	Linezolid inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Mitocondriile sunt structuri din interiorul celulelor care generează energia de care au nevoie celulele noastre. Reacții adverse, cum ar fi acidoza lactică, numărul scăzut de globule roșii, probleme de vedere (vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în vederea detaliilor sau câmp vizual restrâns) și tulburări ale nervilor care pot provoca slăbiciune, furnicături sau amorțeală, pot apărea ca urmare a deteriorării mitocondriilor; aceste reacții adverse sunt mai frecvente atunci când medicamentul este utilizat pe perioade mai mari de 28 zile.	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați orice reacție adversă (inclusiv orice posibile reacții adverse care nu sunt enumerate în acest prospect) în timpul tratamentului cu LINEZOLID.

Risc	Ce este cunoscut	Capacitate de prevenire
Sindromul serotoninergic	Există un risc de sindrom serotoninergic. Simptomele includ bătăi rapide ale inimii, confuzie, transpirație anormală, halucinații, mișcări involuntare, frisoane și tremurături. Nu se cunoaște frecvența sindromului serotoninergic.	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu LINEZOLID. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente antidepresive cunoscute sub denumirea de medicamente triciclice asau IRSS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), de exemplu amitriptilină, cipramil, clomipramină, dosulepină, doxepină, fluoxetină, fluvoxamină, imipramină, lofepramină, paroxetină; sertralină. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că oricare dintre aceste categorii este valabilă în cazul dumneavoastră. Este posibil ca LINEZOLID să nu fie adecvat pentru dumneavoastră dacă luați aceste medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide totuși să vă administreze LINEZOLID, dar va trebui să verifice starea dumneavoastră generală de sănătate și tensiunea arterială înaintea și în timpul tratamentului. În alte cazuri, medicul dumneavoastră poate decide că un alt tratament este mai potrivit pentru dumneavoastră.
Convulsii	Au fost raportate crize convulsive sau convulsii cu linezolid. Convulsiile sunt mai puțin frecvente și pot afecta până la 1 din 100 de persoane. În majoritatea acestor cazuri, au fost raportate antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii.	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu LINEZOLID. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă aveți antecedente de convulsii. Trebuie să informați medicul dacă

Risc	Ce este cunoscut	Capacitate de prevenire
		manifestați agitație, confuzie, delir, rigiditate, tremor, incoordonare și convulsii în timp ce luați de asemenea medicamente antidepresive cunoscute sub numele de ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei). Există multe medicamente de acest tip, printre care amitriptilină, cipramil, clomipramină, dosulepină, doxepină, fluoxetină, fluvoxamină, imipramină, lofepramină, paroxetină, sertralină.
Tulburări nervoase care pot provoca slăbiciune, furnicături sau amorțeală.	Există riscul pierderii sensibilității la nivelul brațelor sau picioarelor sau senzație de furnicături sau înțepături la nivelul brațelor sau picioarelor. Senzațiile cum sunt furnicături sau amorțeală sunt mai puțin frecvente și pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Au fost raportate de asemenea slăbiciune și/sau modificări senzoriale, dar frecvența acestora nu este cunoscută. Pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de mai mult de 28 zile au raportat amorțeală și furnicături.	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu LINEZOLID.
Probleme de vedere, cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în vederea detaliilor sau câmp vizual restrâns.	Există un risc de probleme de vedere, cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în vederea detaliilor dacă câmpul vizual devine restrâns. Vederea încețoșată este mai puțin frecventă și poate afecta cel mult 1 din 100 persoane. Vederea încețoșată a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de mai mult de 28 zile. Restrângerea câmpului vizual este rară și poate afecta cel mult	Spuneți imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă în timpul tratamentului cu LINEZOLID aveți probleme de vedere, cum sunt vedere încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în vederea detaliilor sau dacă câmpul vizual devine restrâns. Dacă manifestați oricare dintre aceste dificultăți de vedere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze vederea dacă luați

Risc	Ce este cunoscut	Capacitate de prevenire
	1 din 1000 persoane. Frecvența modificărilor în percepția culorilor sau a dificultății de a vedea detalii nu este cunoscută.	LINEZOLID timp de mai mult de 28 zile.
Utilizare la pacienții cu hipertensiune arterială, tumori ale glandelor suprarenale (feocromocitom), sindrom carcinoid, hipertiroidism, depresie maniacală, tulburare schizoafectivă, confuzie mentală sau alte probleme mentale	Este posibil ca LINEZOLID să nu fie adecvat pentru dumneavoastră dacă: - aveți tensiune arterială mărită, indiferent dacă luați sau nu medicamente pentru aceasta - aveți o tumoare a glandelor suprarenale (feocromocitom) sau sindrom carcinoid (cauzat de tumori ale sistemului hormonal, cu simptome de diaree, înroșire a pielii, respirație șuierătoare) - ați fost diagnosticat cu hipertiroidism - suferiți de depresie maniacală, tulburare schizoafectivă, confuzie mentală sau alte probleme mentale.	Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă încadrați în oricare dintre aceste categorii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că oricare dintre aceste categorii este valabilă în cazul dumneavoastră. Este posibil ca LINEZOLID să nu fie adecvat pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide totuși să vă administreze LINEZOLID, dar va trebui să verifice starea dumneavoastră generală de sănătate și tensiunea arterială înaintea și în timpul tratamentului. În alte cazuri, medicul dumneavoastră poate decide că un alt tratament este mai potrivit pentru dumneavoastră.

Riscuri potențiale importante

Risc	Ce se cunoaște
Risc crescut de deces la subgrupuri de pacienți cu infecții legate de cateter (ILC)	S-a observat o mortalitate excesivă la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu linezolid, în cadrul unui studiu deschis la pacienți cu afecțiuni grave, cu infecții asociate cateterului intravascular. Principalul factor care a influențat rata mortalității a fost starea de infecție cu bacterii Gram pozitiv la momentul inițial. Ratele de mortalitate au fost similare la pacienții cu infecții cauzate exclusiv de microorganisme Gram pozitiv, dar au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu linezolid la pacienții cu orice alt agent patogen sau fără agent patogen la momentul inițial Cel mai mare dezechilibru a apărut în timpul tratamentului și în interval de 7 zile de la întreruperea administrării medicamentului de studiu. Mai mulți pacienți din grupul tratat cu linezolid au dezvoltat infecții cu microorganisme patogene

Risc	Ce se cunoaște
	Gram-negativ în timpul studiului și au decedat din cauza infecțiilor cauzate de microorganisme patogene Gram-negativ și a infecțiilor polimicrobiene. Prin urmare, în infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi, linezolidul trebuie administrat numai la pacienții cu infecție concomitentă diagnosticată sau posibilă cu microorganisme Gram-negativ, dacă nu există alte opțiuni de tratament disponibile. În aceste circumstanțe, tratamentul împotriva microorganismelor Gram-negativ trebuie început concomitent.
Infecții fungice	Infecțiile fungice, în special candidoză vaginală sau orală, sunt frecvente și pot afecta cel mult 1 din 10 persoane. Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu LINEZOLID.
Linezolid nu trebuie administrat la pacienții care iau sau au luat orice medicamente cunoscute sub denumirea de inhibitori de monoaminooxidază (IMAO, de exemplu fenelzină, izocarboxazid, selegilină, moclobemidă)	Dacă luați sau ați luat în ultimele 2 săptămâni orice medicamente cunoscute sub denumirea de inhibitori de monoaminooxidază (IMAO: de exemplu fenelzină, izocarboxazid, selegilină, moclobemidă). Aceste medicamente pot fi utilizate pentru tratamentul depresiei sau al bolii Parkinson, nu trebuie să vă fie administrat acest tratament. Medicul dumneavoastră trebuie să știe acest lucru înainte să vi se administreze acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă se întâmplă acest lucru.
Interacțiuni cu alimentele: alimente cu conținut bogat în tiramină	Puteți să luați LINEZOLID înainte, în timpul sau după consumul de alimente. Evitați consumul de cantități mari de brânză fermentată, extracte din drojdie sau extracte din boabe de soia, de exemplu sos de soia, și consumul de alcool etilic, în special bere la halbă și vin. Acest lucru se datorează faptului că LINEZOLID poate reacționa cu o substanță numită tiramină, care este prezentă în mod natural în unele alimente. Această interacțiune poate provoca o creștere a tensiunii arteriale.
Hipoglicemie(scădere a concentrației zahărului în sânge)	Modificările rezultatelor unor analize de sânge, inclusiv cele care măsoară concentrația de zahăr în sângele dumneavoastră, sunt frecvente și pot afecta cel mult 1 din 10 persoane. Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați această reacție adversă în timpul tratamentului cu LINEZOLID.
Afectarea fertilității	În studiile la animale, linezolidul a cauzat o scădere a fertilității. Linezolidul scade în mod reversibil fertilitatea și induce o morfologie anormală a spermatozoizilor la șobolanii masculi adulți, la niveluri de expunere aproximativ egale cu cele estimate la om; nu sunt cunoscute posibilele efecte ale linezolidului asupra aparatului reproducător masculin uman.

Informații lipsă

Risc	Ce este cunoscut
Administrarea pe termen lung	Un ciclu de tratament durează de obicei între 10 și 14 zile, dar poate ajunge

Risc	Ce este cunoscut
(durata tratamentului mai mare de 28 zile)	până la 28 zile. Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite pentru perioade de tratament mai lungi de 28 zile. Medicul dumneavoastră va decide durata tratamentului. Au fost raportate reacții adverse la pacienții cărora li s-a administrat linezolid timp de mai mult de 28 zile.
Administrare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)	Nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani), pentru a stabili recomandări privind dozele. Prin urmare, până când vor fi disponibile date suplimentare, administrarea linezolidului la această grupă de vârstă nu este recomandată. LINEZOLID nu este utilizat în mod normal pentru tratament la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).
Utilizarea în timpul sarcinii	Nu se cunoaște efectul LINEZOLID la femeile gravide. Prin urmare, nu trebuie să îl luați în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care medicul vă recomandă acest lucru, și anume numai dacă beneficiul potențial depășește riscul teoretic. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.
Efectul asupra sugarului atunci când se administrează în timpul alăptării	LINEZOLID trece în laptele matern și ar putea afecta sugarul. Nu trebuie să alăptați în timp ce luați LINEZOLID.
Utilizarea la pacienți cu probleme renale severe	Linezolidul trebuie administrat cu prudență mărită la pacienții cu probleme de rinichi severe, și numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic asociat. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă aveți probleme cu rinichii, în special dacă vi se efectuează dializă. Dacă vi se efectuează dializă renală, trebuie să vi se administreze LINEZOLID după dializă.
Utilizarea la pacienți cu probleme de ficat severe	Se recomandă ca administrarea linezolidului la pacienții cu probleme de ficat severe să se efectueze numai dacă se consideră că beneficiul anticipat depășește riscul teoretic asociat. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de tratamentul cu acest medicament dacă aveți probleme de ficat.
Supradozaj	Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Nu se cunoaște un antidot specific. Cu toate acestea, se recomandă tratament de susținere. Semnele de toxicitate la șobolani, după administrarea unor doze de linezolid de 3000 mg/kg și zi, au fost scăderea activității și ataxia, în timp ce câinii tratați cu 2000 mg/kg și zi au prezentat vărsături și tremurături.
Administrare la pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau ischemice și cu arsuri severe sau gangrenă	Studiile clinice controlate nu au inclus pacienți cu leziuni ale piciorului diabetic, leziuni de decubit sau ischemice, cu arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, experiența administrării linezolidului pentru tratamentul acestor afecțiuni este limitată.

VI.2.5 Rezumatul măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului din motive de siguranță

Detalii suplimentare privind modul de utilizare a LINEZOLID, riscurile și recomandările privind reducerea la minimum a acestora pot fi găsite în prospectul furnizat împreună cu medicamentul. Măsurile prezentate în acest document sunt cunoscute sub denumirea de măsuri de reducere la minimum a riscurilor de rutină.

Acest medicament nu are măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului.

VI.2.6 Plan de dezvoltare post-autorizare

Nu sunt planificate studii de eficacitate sau investigații suplimentare privind preocupările legate de siguranță.

VI.2.7 Rezumatul modificărilor Planului de management al riscului de-a lungul timpului

Modificări semnificative al Planului de management al riscului în timp

Versiunea PMR	**Data**	**Secțiune**	**Modificări**
1	19 iunie 2014	Toate	Prima versiune
2.0	8 iunie 2016	Toate	Actualizarea PMR în conformitate cu modulul V actual al GVP – Sisteme de management al riscului și Orientări privind formatul planului de management al riscului (PMR) în UE pentru medicamentele generice. Actualizarea PMR pentru a fi în conformitate cu informațiile actuale referitoare la medicament, care au fost aprobate la 1 aprilie 2016.
		Partea a II-a: Modulul SVIII Rezumatul preocupărilor legate de siguranță	Preocupări legate de siguranță <u>Riscuri identificate importante</u> • Eliminate ca riscuri identificate și îndepărtate din PMR: „Insomnie”, „Tinitus”, „Aritmie (tahicardie)”, „Tulburări vasculare: Hipertensiune arterială, flebite, tromboflebite, accidente ischemice tranzitorii”, „Tulburări gastrointestinale: Diaree, greață, vărsături, pancreatită, gastrită, dureri abdominale localizate sau generale, constipație, gură uscată, dispepsie, glosită, scaune moi, stomatită, modificări de culoare sau tulburări ale limbii, modificări de culoare superficiale ale dinților”, „Tulburări hepatobiliare: Teste hepatice anormale; creștere a AST, ALT sau fosfatazei alcaline, creștere a bilirubinei totale”, „Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat: Urticarie, dermatită, diaforeză, prurit, erupții cutanate tranzitorii, tulburări buloase precum cele descrise ca sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, angioedem, alopecie”, „Tulburări renale și urinare: creșterea azotului ureic sanguin (BUN), poliurie, creșterea creatininei, insuficiență renală”, „Tulburări vulvo-vaginale”, „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: frisoane, oboseală, febră, durere la locul injectării, sete crescută, durere localizată” și „Parametri

Versiunea PMR	Data	Secțiune	Modificări
			sanguini afectați”. • Înlocuire și degrupare: „Infecții și infestări: candidoză, candidoză orală, candidoză vaginală, infecții fungice, vaginită, colită asociată cu antibiotice, inclusiv colită pseudomembranoasă” a fost înlocuit cu „Colită pseudomembranoasă” și „Suprainfecție (candidoză și infecții fungice)”. • Înlocuire: „Tulburări hematologice și limfatice: Leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, eozinofilie, mielosupresie, pancitopenie, anemie, anemie sideroblastică” au fost înlocuite cu „Mielosupresie”. • Înlocuire: “Acidoză lactică, hiponatremie” au fost înlocuite cu “Acidoză lactică”. • Înlocuire: „Tulburări oculare: vedere încețoșată, neuropatie optică, nevrită optică, pierdere a vederii, modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, modificări ale câmpului vizual” au fost înlocuite cu „Neuropatie optică”. • Înlocuire și degrupare: „Tulburări ale sistemului nervos: cefalee, alterare a gustului (gust metalic), amețeli, hipoestezie, parestezie, sindrom serotoninergic, convulsii, neuropatie periferică” au fost înlocuite cu „Sindrom serotoninergic”, „Convulsii” și „Neuropatie periferică”. • Adăugare: A fost adăugată „Toxicitate mitocondrială“. • Adăugare: A fost adăugată: „Utilizarea la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, carcinoid, tireotoxicoză, depresie bipolară, tulburare schizoafectivă și stări de confuzie acută” <u>Riscuri potențiale importante</u> • Eliminate ca riscuri identificate și îndepărtate din PMR: „Risc crescut de neuropatii atunci când linezolidul este utilizat la pacienții care iau în prezent sau au luat recent medicamente antimicobacteriene pentru tratamentul tuberculozei”, „Risc de convulsii la pacienții cu antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii” și „Creșterea tensiunii arteriale în cazul utilizării concomitente cu medicamente cu acțiune vasopresivă, inclusiv medicamente dopaminergice”. • Redenumire: „Riscul de mortalitate la pacienții cu infecții sanguine asociate cateterului, provocate de bacterii Gram-pozitiv” a fost redenumit „Risc crescut de deces la subgrupuri de pacienți cu infecții legate de cateter (ILC), în special la cei cu infecții concomitente cu microorganisme Gram negativ”. • Redenumire și actualizare: „Utilizarea linezolidului cu inhibitori ai monoaminooxidazei” a fost redenumit „Linezolidul nu trebuie administrat la pacienții care iau orice medicament care inhibă monoaminooxidaza A sau B” și actualizat de la „Informații lipsă” la „Risc potențial important”. • Înlocuire: „Riscul creșterii tensiunii arteriale cu alimente bogate în tiramină” a fost înlocuit cu

Versiunea PMR	Data	Secțiune	Modificări
			„Interacțiuni alimentare: alimente bogate în tiramină”. • Adăugare: S-a adăugat „hipoglicemie“. • Adăugare: S-a adăugat „afectarea fertilității“. <u>Informații lipsă</u> • Eliminate ca Informații lipsă și îndepărtate din PMR: „Riscul de mielosupresie la populații speciale (persoane vârstnice, cu insuficiență renală severă și cu anemie, granulocitopenie sau trombocitopenie preexistente)”, „Utilizarea concomitentă cu rifampicină și warfarină” și „Efectele linezolidului asupra sistemului reproducător masculin uman”. • Negrupate: „Utilizarea linezolidului în timpul sarcinii și alăptării” a fost împărțită în „Utilizarea în timpul sarcinii” și „Efectul asupra sugarului în cazul utilizării în timpul alăptării”. • Redenumire: „Utilizarea linezolidului la pacienții cu leziuni ale piciorului diabetic, decubit sau leziuni ischemice, arsuri severe sau gangrenă” a fost redenumită „Utilizarea la pacienții cu leziuni ale piciorului diabetic, decubit sau leziuni ischemice și arsuri severe sau gangrenă”. • Adăugare: S-a adăugat „Utilizarea pe termen lung (durata tratamentului mai mare de 28 zile)” • Adăugare: S-a adăugat: „Administrare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)“ • Adăugare: S-a adăugat „Administrare în insuficiența renală severă“. • Adăugare: S-a adăugat „Administrare în insuficiența hepatică“ • Adăugare: S-a adăugat „Supradozaj“.