

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Linezolid Infomed 2 mg/ml soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție perfuzabilă conține linezolid 2 mg. Fiecare pungă a 300 ml soluție perfuzabilă conține linezolid 600 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă a 300 ml soluție conține aproximativ 13,7 g glucoză și 114 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție izotonă, limpede, incoloră până la gălbuie, fără particule vizibile.

Valoarea pH-ului soluției perfuzabile este cuprinsă între 4,6-5,0 și osmolalitatea între 270-300 mOsm/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Pneumonie nosocomială
- Pneumonie comunitară dobândită

Linezolid este indicat la adulți în tratamentul pneumoniei comunitare dobândite și pneumoniei nosocomiale, în cazul în care se cunoaște sau se suspectează că sunt determinate de bacterii Gram-pozitiv sensibile. Pentru a determina în ce măsură Linezolid Infomed 2 mg/ml soluție perfuzabilă reprezintă tratamentul adecvat, se va ține seama de rezultatele testelor microbiologice sau de informațiile privind prevalența rezistenței bacteriilor Gram-pozitiv la medicamentele antibacteriene (Vezi pct. 5.1 pentru microorganismele sensibile).

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

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

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

Linezolidul nu este activ împotriva infecțiilor determinate de bacterii patogene Gram-negativ. Linezolid trebuie administrat numai pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi, la care a fost demonstrată sau este posibilă existența unei infecții concomitente cu bacterii Gram-

negativ, doar dacă nu sunt disponibile terapii alternative (vezi pct. 4.4). În aceste condiții, trebuie inițiat tratamentul concomitent împotriva bacteriilor Gram-negativ. Terapia cu linezolid trebuie inițiată numai în spital și numai la recomandarea unui medic specialist, de exemplu un microbiolog sau un medic specialist în boli infecțioase.

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Tratamentul cu Linezolid Infomed 2 mg/ml soluție perfuzabilă poate fi utilizat ca terapie inițială. Pacienții care încep tratamentul cu forma farmaceutică soluție perfuzabilă pot fi trecuți ulterior, atunci când starea clinică o permite, la oricare dintre formele farmaceutice cu administrare orală. În aceste cazuri nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece linezolidul are o biodisponibilitate după administrare orală de aproximativ 100%.

##### *Dozele recomandate și durata tratamentului la adulți*

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

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

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

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

Dozele recomandate pentru soluție perfuzabilă, sunt următoarele:

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

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta (cu vârsta sub 18 ani) nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

##### Insuficiență renală

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

##### *Insuficiență renală severă (adică $Cl_{cr} < 30$ ml/min)*

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

Având în vedere că aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, la pacienții care efectuează ședințe de dializă, linezolidul trebuie administrat după ședința de dializă. Metaboliții primari ai linezolidului sunt îndepărtați parțial prin hemodializă, însă concentrațiile plasmatiche ale acestora după ședința de dializă rămân destul de mari, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Ca urmare, linezolidul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă și numai după evaluarea raportului risc/beneficiu. Până în prezent nu există date suficiente privind administrarea linezolidului la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulatoriu (DPCA) sau utilizează alte tratamente pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### Mod de administrare

Doza recomandată de Linezolid Infomed se administrează intravenos (IV) de 2 ori pe zi.  
Cale de administrare: intravenoasă.

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, feocromocitom, tumori carcinoide, tireotoxicoză, depresie bipolară, tulburari schizoafective, stări confuzionale acute.
- Pacienți care utilizează oricare dintre următoarele medicamente: inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.4), antidepresive triciclice, agoniști ai receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>1</sub> (triptani), simpatomimetice cu acțiune directă sau indirectă (incluzând bronhodilatatoare adrenergice, pseudoefedrină și fenilpropanolamină), medicamente vasopresoare (de exemplu adrenalină și noradrenalină), medicamente dopaminergice (de exemplu dopamină, dobutamină), petidină sau buspironă.

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Mielosupresie*

La pacienții tratați cu linezolid s-a raportat mielosupresie (incluzând anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile în care rezultatul final a fost anticipat, după întreruperea tratamentului cu linezolid, parametrii hematologici modificați au crescut spre valorile anterioare tratamentului. Riscul apariției acestor reacții pare să fie asociat cu durata tratamentului. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid pot prezenta un risc mai crescut de apariție a discraziilor sanguine, comparativ cu pacienții tineri.

Trombocitopenia poate să apară mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, indiferent dacă efectuează sau nu ședințe de dializă. Ca urmare, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei la pacienții cu: anemie, granulocitopenie sau trombocitopenie preexistentă, cei tratați concomitent cu medicamente care pot diminua valoarea hemoglobinei, reduc numărul celulelor sanguine sau pot influența numărul de trombocite sau funcția acestora, cei cu insuficiență renală

severă, precum și pacienții care utilizează tratament mai mult de 10-14 zile. La acești pacienți, linezolidul trebuie administrat numai când este posibilă monitorizarea atentă a concentrației de hemoglobină, hemoleucogramei și a numărului de trombocite.

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

În plus, se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei complete (incluzând valoarea hemoglobinei, numărul de trombocite, numărul total de leucocite și formula leucocitară) la pacienții tratați cu linezolid, indiferent de rezultatele inițiale ale hemoleucogramei.

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

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

#### Dezechilibrul referitor la mortalitate într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu infecții sanguine cu bacterii Gram-pozitiv asociate cu utilizarea cateterelor

Într-un studiu deschis, efectuat la pacienții cu boli grave cu infecții asociate utilizării cateterului intravascular, cărora li s-a administrat linezolid, a fost observată o rată a mortalității crescută, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat asocierea vancomicină/dicloxacilină/oxacilină [78/363 (21,5%), comparativ cu 58/363 (16,0%)]. Principalul factor care a influențat rata mortalității a fost reprezentat de starea clinică la debutul infecției cu bacterii Gram-pozitiv. Rata mortalității a fost similară la pacienții cu infecții determinate doar de bacterii Gram-pozitiv (risc relativ 2,48; interval de încredere 95%: 0,58-1,59), dar a fost semnificativ mai mare ( $p=0,0162$ ) în grupul de tratament cu linezolid, la pacienții care au avut infecții cu orice altă bacterie patogenă sau la pacienții care nu au avut nicio infecție la momentul includerii în studiu (risc relativ 2,48 interval de încredere 95%: 1,38-4,46). Cea mai mare diferență s-a înregistrat în timpul tratamentului și în următoarele 7 zile de la întreruperea administrării medicamentului de studiu clinic. Mai mulți pacienți din grupul tratat cu linezolid au dobândit infecții cu bacterii patogene Gram-negativ în timpul studiului și au decedat din cauza infecțiilor produse de bacteriile patogene Gram-negativ și a infecțiilor polimicrobiene. Din acest motiv, linezolidul trebuie administrat pacienților cu infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi la care a fost demonstrată sau presupusă existența infecției concomitentă cu bacterii Gram-negativ doar dacă nu sunt disponibile opțiuni de tratament alternative (vezi pct. 4.1). În această situație trebuie inițiat concomitent tratamentul împotriva bacteriilor Gram-negativ.

#### *Diaree și colită asociate antibioticelor*

Diareea asociată tratamentului cu antibiotice și colita asociată tratamentului cu antibiotice, incluzând colită pseudomembranoasă și *Clostridium difficile*, au fost raportate în asociere cu utilizarea majorității antibioticelor, inclusiv linezolid, și pot varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții la care apare diaree gravă în timpul tratamentului după încetarea tratamentului cu linezolid. Dacă se suspectează sau se confirmă diareea asociată antibioticelor sau colita asociată cu antibiotice, tratamentul în curs cu agenți antibacterieni, inclusiv linezolid, trebuie întrerupt și trebuie instituite măsuri de tratament adecvate. În această situație sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul.

#### *Acidoză lactică*

În cazul utilizării de linezolid s-a raportat acidoză lactică. Pacienților la care apar semne și simptome de acidoză metabolică, inclusiv greață sau vărsături recurente, dureri abdominale, valori scăzute ale

concentrației plasmatice a bicarbonatului sau hiperventilație în timpul tratamentului cu linezolid trebuie să li se acorde asistență medicală imediată. Dacă apare acidoza lactică, trebuie comparate beneficiile continuării tratamentului cu linezolid cu riscurile potențiale.

#### *Disfuncție mitocondrială*

Linezolidul inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Ca rezultat al acestei inhibări, pot apărea evenimente adverse, cum sunt acidoza lactică, anemia și neuropatia (optică și periferică); aceste evenimente sunt mai frecvente atunci când medicamentul este administrat pe o perioadă mai mare de 28 zile.

#### *Sindrom serotoninergic*

Au fost înregistrate raportări spontane de cazuri de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, asociat cu administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioide. Prin urmare, administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice este contraindicată (vezi pct. 4.5), cu excepția cazului în care este esențială administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice. În aceste cazuri, pacienții trebuie atent monitorizați pentru a observa semnele și simptomele de sindrom serotoninergic, cum sunt disfuncția cognitivă, hiperpirexia, hiperreflexia și lipsa coordonării. Dacă apar astfel de semne sau simptome, medicii trebuie să ia în considerare oprirea administrării unuia dintre medicamente sau a ambelor medicamente; dacă este oprită administrarea medicamentului serotoninergic administrat concomitent, pot să apară simptome de întrerupere.

S-a raportat de asemenea apariția sindromului serotoninergic la administrarea concomitentă de linezolid și buprenorfina.

#### *Hiponatremia și SIADH*

Hiponatremia și /sau sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) au fost observate la câțiva pacienți tratați cu linezolid. Este recomandat ca nivelul sodiului să fie monitorizat cu regularitate la pacienții cu risc de hiponatremie ca pacienții vârstnici sau pacienții tratați cu medicamente care pot să scadă nivelul seric al sodiului (exemplu diuretice tiazidice ca hidroclorotiazida)

#### *Neuropatie periferică și optică*

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

Toți pacienții trebuie avertizați să raporteze simptomele de tulburări de vedere, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificările percepției culorilor, vederea încețoșată sau defectele de câmp vizual. În aceste cazuri se recomandă evaluarea de urgență, cu consult oftalmologic, dacă este necesar. În cazul în care un pacient este tratat cu linezolid o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 zile, trebuie monitorizată periodic funcția vizuală a acestuia.

Dacă apare neuropatie periferică sau optică, trebuie comparate beneficiile continuării utilizării tratamentului cu linezolid cu riscurile potențiale.

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

#### *Convulsii*

S-a raportat apariția de convulsii la pacienții tratați cu linezolid. În majoritatea acestor cazuri s-au raportat antecedente de convulsii sau factori de risc pentru convulsii. Pacienții trebuie avertizați să-și informeze medicul curant dacă au avut antecedente de convulsii.

#### *Inhibitori ai monoaminoxidazei*

Linezolid este un inhibitor reversibil, neselectiv, al monoaminoxidazei (MAO), însă la dozele utilizate pentru terapia antibacteriană nu exercită niciun efect antidepresiv. Există date foarte limitate din studiile clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță în cadrul cărora linezolidul a fost administrat la pacienții cu afecțiuni preexistente și/sau care utilizează tratamente concomitente care pot determina un risc cauzat de inhibarea MAO. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea de linezolid

în aceste cazuri, dacă nu sunt posibile urmărirea și monitorizarea atentă a pacientului tratat (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### *Utilizarea cu alimente cu conținut crescut de tiramină*

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

#### *Suprainfectarea*

Efectele tratamentului cu linezolid asupra florei saprofite nu au fost evaluate în studii clinice. Ocazional, administrarea antibioticelor poate determina dezvoltarea excesivă a microorganismelor rezistente. De exemplu, aproximativ 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de linezolid, au prezentat în timpul studiilor clinice candidoză indusă medicamentos. În cazurile în care apare suprainfecția în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

#### *Grupe speciale de pacienți*

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

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

#### *Afectare a fertilității*

Linezolidul scade reversibil fertilitatea și induce o morfologie anormală a spermatozoidelor la șobolanii masculi adulți, la niveluri de expunere aproximativ egale cu cele estimate la om; nu se cunosc efectele posibile ale linezolidului asupra aparatului reproducător masculin la om (vezi pct. 5.3).

#### *Studii clinice*

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

Studiile clinice controlate nu au inclus pacienții cu leziuni diabetice la nivelul picioarelor, escare de decubit prelungit sau leziuni ischemice, arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, experiența utilizării linezolidului pentru tratarea acestor afecțiuni este limitată.

#### *Excipienți*

##### *Glucoză*

Fiecare ml de soluție conține glucoză 45,7 mg (adică 13,7 g/300 ml). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat sau alte afecțiuni asociate cu intoleranță la glucoză.

##### *Sodiu*

Acest medicament conține 114 mg sodiu per punga de 300 ml (0,38 mg/ml), echivalentul a 5,7% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult. Conținutul în sodiu va fi luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Linezolid soluție perfuzabilă poate fi amestecat cu soluții ce conțin sodiu (vezi pct 4.2, 6.2 și 6.6 și acest lucru trebuie luat în considerare în raport cu sodiul total din toate sursele care va fi administrat pacientului.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Inhibitori ai monoaminoxidazei*

Linezolid este un inhibitor reversibil, neselectiv, al monoaminoxidazei (IMAO).

Studiile clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță efectuate la pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei și linezolid au furnizat date limitate. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea linezolidului în aceste cazuri, dacă nu sunt posibile urmărirea și monitorizarea atentă a pacientului tratat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Interacțiuni potențiale care determină creșteri ale tensiunii arteriale*

La voluntarii sănătoși normotensivi, linezolidul a intensificat creșterile tensiunii arteriale induse de utilizarea de pseudoefedrină și clorhidrat de fenilpropanolamină. Administrarea linezolidului

concomitent cu pseudoefedrină sau fenilpropanolamină a determinat creșteri medii ale tensiunii arteriale sistolice de ordinul a 30-40 mmHg, comparativ cu creșterile de 11-15 mmHg înregistrate după administrarea linezolidului în monoterapie, cu creșterile de 14-18 mmHg înregistrate după administrarea de pseudoefedrină sau fenilpropanolamină în monoterapie și cu creșterile de 8-11 mmHg înregistrate după administrarea placebo.

Nu s-au efectuat studii similare la subiecții cu hipertensiune arterială. Atunci când se administrează concomitent cu linezolid, se recomandă o creștere treptată a dozelor medicamentelor cu acțiune vasopresoare, incluzând medicamentele dopaminergice, în vederea obținerii răspunsului dorit.

#### *Interacțiuni serotoninergice potențiale*

Posibila interacțiune medicamentoasă cu dextrometorfan a fost studiată la voluntarii sănătoși. Subiecților li s-a administrat dextrometorfan (două doze de 20 mg la interval de 4 ore), cu sau fără linezolid. Nu s-au observat semnele sindromului serotoninergic (confuzie, delir, neliniște, tremor, eritem facial tranzitoriu, diaforeză și hiperpirexie) la subiecții sănătoși la care s-au administrat concomitent linezolid și dextrometorfan.

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

Linezolid trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu buprenorfina deoarece riscul de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este crescut. (vezi punctul 4.4)

În practica clinică au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic în timpul administrării concomitente de linezolid cu medicamente serotoninergice, inclusiv antidepressive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioide. Prin urmare, deși administrarea concomitentă a acestora este contraindicată (vezi pct. 4.3), este necesară o abordare terapeutică corespunzătoare a pacienților la care este esențial tratamentul cu linezolid și medicamente serotoninergice, așa cum este descrisă la pct. 4.4.

#### *Utilizarea cu alimente cu conținut crescut de tiramină*

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

#### *Medicamente metabolizate de citocromul P450*

Linezolidul nu este metabolizat semnificativ de către sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) și nu inhibă niciuna dintre izoenzimele CYP cu importanță clinică la om (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). În mod similar, linezolidul nu are acțiuni inductorie asupra izoenzimelor citocromului P450 la șobolani. Prin urmare, pentru linezolid nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul CYP450.

#### *Rifampicină*

Efectele rifampicinei asupra farmacocineticii linezolidului au fost studiate la șaisprezece voluntari adulți sănătoși, de sex masculin, cărora li s-a administrat linezolid 600 mg de două ori pe zi, timp de 2,5 zile, cu și fără utilizare concomitentă de rifampicină 600 mg o dată pe zi timp de 8 zile.

Rifampicina a determinat scăderi ale valorilor  $C_{max}$  și ASC pentru linezolid, cu o valoare medie de 21% [interval de încredere 90%: 15,27] și respectiv cu o valoare medie de 32% [interval de încredere 90%: 27,37]. Mecanismul de acțiune și semnificația clinică a acestei interacțiuni nu sunt cunoscute.

#### *Warfarină*

Adăugarea warfarinei la terapia cu linezolid, atunci când concentrația plasmatică a acestuia a atins starea de echilibru, a determinat o scădere cu 10% a valorii maxime a INR și cu 5% a ASC a INR. Datele provenite de la pacienții la care s-a administrat concomitent warfarină și linezolid nu sunt suficiente pentru evaluarea semnificației clinice a acestor observații, dacă aceasta există.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Sarcina*

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

### *Alăptarea*

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

### *Fertilitate*

În studiile efectuate la animale, linezolidul a cauzat reducerea fertilității (vezi pct. 5.3).

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

Tabelul de mai jos prezintă o listă a reacțiilor adverse la medicament, cu frecvența acestora bazată pe datele complete privind cauzalitatea din studiile clinice care au inclus peste 6000 pacienți adulți, cărora li s-au administrat dozele de linezolid recomandate, timp de până la 28 zile.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate au fost diareea (8,9%), greața (6,9%), vărsăturile (4,3%) și cefalee (4,2%).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, determinate de administrarea medicamentului, care au dus la oprirea tratamentului, au fost cefaleea, diareea, greața și vărsăturile. Aproximativ 3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul deoarece au prezentat reacții adverse legate de administrarea medicamentului.

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

În timpul tratamentului cu linezolid s-au observat și raportat următoarele reacții adverse, cu următoarele frecvențe (a se vedea tabelul de pe pagina următoare):

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Foarte rare ( $< 1/10000$ )	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Candidoză, candidoză orală, candidoză vaginală, infecții fungice	Colită asociată antibioticelor, inclusiv colită pseudomembranoasă <sup>1</sup> Vaginită			



Aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Foarte rare (< 1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie <sup>1</sup> Anemie <sup>1,3</sup>	Pancitopenie <sup>1</sup> Leucopenie <sup>1</sup> , neutropenie, , eozinofilie	anemie sideroblastică <sup>1</sup>		Mielosupresie <sup>1</sup> ,
Tulburări ale sistemului imunitar			Anafilaxie		
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie	Acidoză lactică <sup>1</sup>		
Tulburări psihice	Insomnie				
Tulburări ale sistemul nervos	Cefalee, perturbarea gustului (gust metalic), amețeli	Convulsii <sup>1</sup> neuropatie periferică <sup>1</sup> hipoestezie, paraestezie			Sindrom serotoninergic <sup>2</sup> ,
Tulburări oculare		Neuropatie optică <sup>1</sup> Vedere încetșată <sup>1</sup>	Modificări în cadrul defectelor de câmp vizual <sup>1</sup>		Nevrită optică <sup>1</sup> , pierderea vederii <sup>1</sup> , modificarea acuității vizuale <sup>1</sup> , modificări ale percepției culorilor <sup>1</sup>
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus			
Tulburări cardiace		Aritmie (tahicardie)			
Tulburări vasculare	Hipertensiunea arterială	Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, flebită, tromboflebită			

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Foarte rare ( $< 1/10000$ )	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastrointestinale	Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale generalizate sau localizate, constipație, dispepsie	Pancreatită, gastrită, distensie abdominală, xerostomie, glosită, scaune moi, stomatită, modificări ale culorii limbii sau afecțiuni la nivelul limbii	Modificări ale culorii smalțului dinților		
Tulburări hepatobiliare	Valori modificate ale testelor funcției hepatice; valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale AST, ALT sau fosfatazei alcaline	Creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei totale			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție cutanată	angioedem Urticarie, dermatită, Afecțiuni buloase diaforeză	necroliză epidermică toxică#, sindromul Stevens-Johnson#, vasculita de hipersensibilitate		alopecie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Valori crescute ale BUN	Insuficiență renală, poliurie, creșterea concentrației plasmatice a creatininei			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Afecțiuni vulvovaginale			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, durere localizată	Frisoane, oboseală, durere la locul de injectare, sete accentuată			

Aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1 /100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Foarte rare (< 1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice	<p><i>Chimie</i> Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale LDH, creatinkinazei, lipazei, amilazei sau glicemiei postprandiale. Valori scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale proteinelor totale, albuminei, sodiului sau calciului. Valori crescute sau scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului și bicarbonatului.</p> <p><i>Hematologie</i> Creșterea numărului de neutrofile sau eozinofile. Valori scăzute ale hemoglobinei, hematocritului sau numărului de eritrocite. Valori crescute sau scăzute ale numărului de trombocite sau leucocite.</p>	<p><i>Chimie</i> Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale sodiului sau calciului.</p> <p>Valori scăzute ale glicemiei postprandiale. Valori crescute sau scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale clorului.</p> <p><i>Hematologie</i> Valori crescute ale numărului de reticulocite. Valori scăzute ale numărului de neutrofile.</p>			

<sup>1</sup> Vezi pct 4.4

<sup>2</sup> Vezi pct. 4.3 și 4.5

<sup>3</sup> Vezi mai jos

# Frecvențele reacțiilor adverse sunt estimate utilizand „Regula 3“

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

<sup>3</sup> În studiile clinice controlate în care s-a administrat linezolid pe o perioadă de până la 28 zile, anemia a fost raportată la 2,0 % dintre pacienți. Într-un program cu utilizarea tratamentului ca terapie de ultimă instanță la pacienți cu infecții care pot pune viața în pericol și cu co-morbidități preexistente, procentul pacienților la care a apărut anemie în cazul administrării de linezolid pe o perioadă de maxim 28 zile a fost de 2,5% (33/1326), comparativ cu 12,3% (53/430) în cazul tratamentului care a depășit 28 zile. Procentul de cazuri în care s-a raportat anemie gravă asociată medicamentului și care a necesitat transfuzii de sânge a fost de 9% (3/33) la pacienții tratați pe o perioadă de până la maxim 28 zile, comparativ cu 15% (8/53) la cei tratați pe o perioadă de peste 28 zile.

#### *Copii și adolescenți*

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

#### *Raportarea reacțiilor adverse suspectate*

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaște niciun antidot specific.

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj. Totuși, următoarele informații s-ar putea dovedi utile: se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale asociat cu menținerea filtrării glomerulare. Aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, dar nu sunt disponibile date cu privire la eliminarea linezolidului prin dializa peritoneală sau hemoperfuzie. De asemenea, cei doi metaboliți principali ai linezolidului sunt eliminați într-o anumită măsură, prin hemodializă.

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte substanțe antibacteriene, codul ATC: J01XX08.

#### Proprietăți generale

Linezolid este un medicament antibacterian de sinteză, care aparține unei clase noi de antimicrobiene, numită oxazolidinone.

Acesta manifestă activitate *in vitro* împotriva bacteriilor Gram-pozitiv și a microorganismelor anaerobe. Linezolidul inhibă selectiv sinteza proteinelor bacteriene prin intermediul unui mecanism de acțiune unic. Se leagă specific de un situs de pe ribozomul bacterian (23S al subunității 50S) și previne formarea unui complex funcțional de inițiere 70S, acesta fiind un component esențial al procesului de translație.

Efectul post-antibiotic (EPA) *in vitro* al linezolidului asupra *Staphylococcus aureus* a fost de aproximativ 2 ore. La determinarea pe modele la animale, EPA *in vivo* a fost de 3,6 ore pentru

*Staphylococcus aureus* și de 3,9 ore pentru *Streptococcus pneumoniae*. În cadrul studiilor efectuate la animale, cel mai important parametru farmacodinamic pentru evaluarea eficacității linezolidului este durata de timp în care concentrația plasmatică a linezolidului a depășit concentrația inhibitorie minimă (CMI) pentru microorganismul care determină infecția.

#### Spectrul activității antibacteriene:

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST, v5.0, 2015-01-01) pentru stafilococi și enterococi sunt Sensibil  $\geq 4$  mg/l și Rezistent  $> 4$  mg/l.

Pentru streptococi (inclusiv *S. pneumoniae*) valorile critice sunt Sensibil  $\geq 2$  mg/l și Rezistent  $> 4$  mg/l.

Valorile critice ale CMI fără legătură cu specia sunt Sensibil  $\geq 2$  mg/l și Rezistent  $> 4$  mg/l. Valorile critice fără legătură cu specia s-au stabilit în principal pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor specifice. Aceste valori critice ale CMI sunt folosite numai pentru microorganismele pentru care nu există praguri ale CMI specifice și nu pentru acele specii pentru care nu este recomandată testarea sensibilității.

#### Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de zona geografică și de timp pentru specii selectate și sunt de dorit informații locale privind rezistența, în special când sunt tratate infecții grave. Dacă este necesar, trebuie solicitată opinia unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței determină o nesiguranță cu privire la utilitatea medicamentului, cel puțin pentru unele tipuri de infecții.

Categorie
<p>Microorganisme sensibile</p> <p>Bacterii Gram-pozitiv aerobe:</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i>*</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>*</p> <p>Stafilococi coagulazo-negativi</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Streptococi grup C</p> <p>Streptococi grup G</p> <p>Bacterii Gram-pozitiv anaerobe:</p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Peptostreptococcus anaerobius</i></p> <p><i>Peptostreptococcus species</i></p>
<p>Microorganisme rezistente</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria species</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p><i>Pseudomonas species</i></p>

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

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

## Rezistența

### Rezistența încrucișată

Mecanismul de acțiune al linezolidului diferă de cel al altor clase de antibiotice.

Studiile *in vitro* efectuate cu izolate clinice (incluzând stafilococi metilino-rezistenți, enterococi vancomicino-rezistenți și streptococi penicilino- și eritromicino-rezistenți) indică faptul că linezolid este, de regulă, activ împotriva microorganismelor rezistente la una sau mai multe clase de medicamente antimicrobiene.

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

Ca și în cazul altor antibiotice, administrarea linezolidului pe perioade îndelungate și/sau la pacienții cu infecții dificil de tratat, a determinat scăderea sensibilității. S-a raportat rezistență la linezolid pentru enterococi, *Staphylococcus aureus* și stafilococi coagulazo-negativi. Aceasta a fost asociată, în general, cu perioade prelungite ale terapiei și prezența unor materiale protetice sau abcese nedrenate. În cazul infecțiilor nosocomiale cu tulpini rezistente este important să se pună accent pe controlul infecțiilor.

## Informații din studiile clinice

### Studii copii și adolescenți

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

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

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

Într-un alt studiu, după administrarea orală de 2 ori pe zi de doze de 600 mg, până la atingerea stării de echilibru, valorile determinate ale  $C_{max}$  și  $C_{min}$  au fost de 21,2 [5,8] mg/l și respectiv, 6,15 [2,94] mg/l. Starea de echilibru este atinsă în a doua zi de tratament.

### Distribuție

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

După administrarea de doze repetate, la un număr limitat de subiecți din studiile efectuate la voluntari, s-au determinat concentrațiile de linezolid în diferite lichide ale organismului. Raportul concentrațiilor de linezolid în salivă și în secreția glandelor sudoripare față de concentrația plasmatică a fost de 1,2:1,0 și respectiv, 0,55:1,0. Raportul dintre concentrațiile maxime la starea de echilibru  $C_{max}$  în lichidul interstițial și lichidul din celulele alveolare pulmonare a fost de 4,5:1,0 și respectiv, 0,15:1,0.

Într-un studiu clinic restrâns, efectuat la subiecți cu șunt ventriculo-peritoneal și meninge fără inflamație semnificativă, după administrarea de doze repetate, raportul concentrațiilor maxime de linezolid la starea de echilibru  $C_{max}$  în lichidul cefalorahidian și în plasmă a fost de 0,7:1,0.

### *Metabolizare*

Linezolidul este metabolizat în principal prin oxidarea inelului morfolinic, ducând în principal la formarea a doi derivați inactivi de acid carboxilic cu inel deschis; metabolitul acid amino-etoxi-acetic (PNU-142300) și metabolitul hidroxietil-glicină (PNU-142586). Hidroxietil-glicina (PNU-142586) este metabolitul predominant la om și se consideră că se formează prin intermediul unui proces non-enzimatic. Acidul amino-etoxi-acetic (PNU-142300) se formează în cantități mai mici. Au fost descriși și alți metaboliți inactivi, cu importanță minoră.

### *Eliminare*

La pacienții cu funcție renală normală sau insuficientă renală ușoară până la moderată, în condiții aferente stării de echilibru, linezolidul se excretă în principal prin urină sub formă de PNU-142586 (40%), nemodificat (30%) și PNU-142300 (10%). Teoretic, nu se regăsesc urme de linezolid nemetabolizat în materiile fecale, în timp ce aproximativ 6% și 3% din fiecare doză apare sub formă PNU-142586 și respectiv, PNU-142300. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al linezolidului este în medie de 5-7 ore.

Clearance-ul non-renal reprezintă aproximativ 65% din clearance-ul total al linezolidului.

S-a observat un grad redus de non-liniaritate a clearance-ului, la creșterea dozelor de linezolid.

Acesta pare să fie determinat de clearance-ul renal și clearance-ul non-renal mic la concentrații mai mari de linezolid. Cu toate acestea, diferența este mică și nu se reflectă în timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Insuficiență renală*

După administrarea de doze unice de 600 mg, a existat o creștere de 7-8 ori a concentrațiilor plasmatice ale celor doi metaboliți principali ai linezolidului la pacienții cu insuficiență renală severă (adică clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min). Cu toate acestea, nu a existat nicio creștere a ASC a medicamentului ca atare.

Deși prin hemodializă o parte din metaboliții principali ai linezolidului este îndepărtată, concentrațiile plasmatice ale acestora după administrarea unei doze unice de 600 mg au fost destul de mari după dializă, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară până la moderată.

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

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Copii și adolescenți (< 18 ani)*

Datele privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu sunt suficiente și, de aceea, administrarea de linezolid la această grupă de vârstă nu este recomandată (vezi pct.4.2). Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili doza sigură și eficace. Studiile de farmacocinetică arată că după administrarea de doze unice sau repetate la copii (cu vârste cuprinse între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutatei exprimate în kg) a fost mai mare la copii decât la adulți, însă a scăzut odată cu creșterea vârstei.

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

La nou-născuți cu vârsta de până la o săptămână, clearance-ul sistemic al linezolidului (pe baza greutateii exprimată în kg) crește rapid în prima săptămână de viață. Ca urmare, nou-născuții cărora li se administrează doza de 10 mg/kg la interval de 8 ore zilnic au cea mai mare expunere în prima zi de viață. Totuși, nu se estimează acumulare excesivă pentru această schemă de administrare, în timpul primei săptămâni de viață, deoarece clearance-ul crește rapid în acea perioadă.

La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), farmacocinetica linezolidului este similară cu cea observată la adulți în cazul administrării unei dozei de 600 mg. Ca urmare, adolescenții cărora li se administrează doza de 600 mg la interval 12 ore, zilnic, vor prezenta o expunere similară cu cea observată la adulții tratați cu aceeași doză.

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

#### *Vârșnici*

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

#### *Femei*

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Linezolidul scade fertilitatea și capacitatea de reproducere la șobolanii masculi la valori de expunere aproximativ egale cu cele la om. La șobolanii maturizați din punct de vedere sexual aceste efecte au fost reversibile. Totuși, aceste efecte nu au fost reversibile la animalele tinere tratate cu linezolid pe aproape toată durata de maturizare sexuală. Au fost observate morfologie anormală a spermatozoilor din testiculele șobolanilor masculi adulți, precum și hipertrofie a celulelor epiteliale și hiperplazie a epididimului. Se pare că linezolidul afectează maturizarea spermatozoizilor la șobolani. Administrarea suplimentară de testosteron nu a influențat efectele linezolidului asupra potențialului fertil. Nu s-a observat hipertrofie epididimală la câinii tratați timp de 1 lună, deși au fost vizibile modificări ale greutateii prostatei, testiculelor și epididimului. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci și șobolani nu au evidențiat efecte teratogene la valori de expunere de 4 ori mai mari sau respectiv echivalente cu cele estimate la om.

Aceleași concentrații de linezolid au provocat toxicitate maternă la șoareci și au fost corelate cu creștere a ratei mortalității embrionare, pierdere a tuturor puilor proaspăt fătați, greutate mică a fetușilor și accentuarea predispoziției genetice normale a variațiilor sternale la pui. La șobolani a fost observată o ușoară toxicitate maternă la valori de expunere inferioare celor terapeutice. A fost observată toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate mică la naștere, osificare redusă a sternului, scădere a ratei de supraviețuire a puilor și întâzieri ale creșterii. La împerechere, acești pui au prezentat în mod dependent de doză o creștere a ratei avorturilor, ceea ce corespunde cu scăderea fertilității. La iepure, greutatea mică la naștere a apărut doar în prezența toxicității materne (semne clinice, reducerea ratei creșterii greutateii corporale și a consumului de hrană) la valori de expunere mici, reprezentând 0,06 din expunerea anticipată la om, calculată pe baza ASC. Este cunoscută sensibilitatea speciei la efectul antibioticelor. Linezolidul și metaboliții acestuia se excretă în laptele femelelor de șobolan cu lactație, iar concentrațiile observate au fost mai mari decât cele din plasmă.

Linezolidul a produs mielosupresie reversibilă la șobolani și câini.



La șobolanii la care s-a administrat oral linezolid timp de 6 luni s-a observat degenerare axonală nereversibilă a nervilor sciatici, de intensitate ușoară până la moderată, la doze de 80 mg/kg și zi; s-a observat, de asemenea, un grad minim de degenerare a nervului sciatic la un mascul la care s-a administrat această doză, la disecția efectuată după 3 luni. A fost efectuată evaluarea morfologică atentă a țesuturilor țintă, pentru a decela degenerescența nervului optic. După 6 luni de la administrare, la 2 din 3 șobolani masculi a fost observată o degenerescență a nervului optic, de intensitate ușoară până la moderată, dar relația directă cu administrarea medicamentului nu a fost sigură, din cauza caracterului recent al observației și distribuției asimetrice a rezultatelor. Degenerescența nervului optic observată a fost comparabilă din punct de vedere microscopic cu degenerescența spontană, unilaterală a nervului optic observată la șobolanii în vârstă și poate fi o accentuare a unei modificări obișnuite de fond. Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc particular pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea, altele decât cele prezentate la alte puncte ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate/ oncogenitate, datorită duratei scurte de administrare și a lipsei de genotoxicitate

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glucoză monohidrat  
Citrát de sodiu  
Acid citric anhidru  
Acid clorhidric pentru ajustarea pH  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu trebuie introduse alte medicamente în această soluție.

Dacă linezolidul trebuie administrat concomitent cu alte medicamente, fiecare medicament trebuie administrat separat, ținând cont de instrucțiunile proprii de utilizare. De asemenea, dacă se folosește aceeași linie intravenoasă pentru perfuzii consecutive de mai multe medicamente, linia trebuie spălată înainte de și după administrarea linezolidului cu o soluție perfuzabilă compatibilă. (vezi pct. 6.6).

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschidere : 24 luni.

După deschidere: din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de deschidere elimină riscul de contaminare microbiană. După deschidere medicamentul trebuie utilizat imediat

Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original (înveliș și cutie), pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului imediat după deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pungă pentru utilizare unică, din film de poliolefină multistratificată, fără latex, prevăzută cu un tub conector cu deschidere prin răsucire. Punga este sigilată într-un înveliș laminat. Punga conține 300 ml soluție perfuzabilă și este ambalată într-o cutie.

Cutie cu 1, 10 sau 25 pungi.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru o singură utilizare.

Folia laminată se înlătură doar înainte de utilizare, apoi se verifică prin presarea pungii dacă nu există scurgeri.

Dacă punga prezintă scurgeri nu se va utiliza, pentru că este posibil ca soluția să nu mai fie sterilă. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare și se vor utiliza doar soluțiile limpezi, fără depuneri. Aceste pungi nu trebuie utilizate conectate în serie cu alte medicamente cu administrare perfuzabilă. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Fără cerințe speciale la eliminare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pungile parțial utilizate nu trebuie refolosite.

Linezolid Infomed soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții:

- Glucoză 5 % (50 mg/ml) soluție perfuzabilă
- Clorură de sodiu 0,9 % (9 mg/ml) soluție perfuzabilă
- Soluție Ringer-lactat injectabilă (soluție Hartmann injectabilă)

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Infomed Fluids S.R.L  
B-dul Theodor Pallady 50, sector 3,  
032266, București, România  
Tel: +40 21 345 02 22  
Fax: +40 21 345 3185  
E-mail: office@infomedfluids.ro

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12826/2019/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare - Mai 2015  
Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2023