

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Linezolid Accord 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare 300 ml conțin, de asemenea, glucoză 13,7 g și sodiu 114 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție izotonă, limpede, incoloră până la galben, practic fără particule vizibile, cu pH în intervalul 4,0-5,0 și osmolalitate în intervalul 270-330 mOsmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pneumonie nosocomială

Pneumonie dobândită în comunitate

Linezolid Accord este indicat la adulți pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate și pneumoniei nosocomiale, când se cunoaște sau se suspectează a fi cauzate de bacterii Gram-pozitiv, sensibile la acest medicament. Pentru a stabili dacă Linezolid Accord este un tratament adecvat, trebuie luate în considerare rezultatele testelor microbiologice sau informațiile cu privire la prevalența rezistenței bacteriilor Gram-pozitiv la substanțele antibacteriene. (Vezi pct. 5.1 pentru microorganismele corespunzătoare).

Linezolid nu este activ împotriva infecțiilor cauzate de patogeni Gram-negativ. Terapia specifică împotriva microorganismelor Gram-negativ trebuie inițiată simultan în cazul în care este documentat sau suspectat un microorganism patogen Gram-negativ.

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

Linezolid Accord este indicat la adulți pentru tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi **doar** atunci când analiza microbiologică a stabilit că infecția a fost cauzată de bacterii Gram-pozitiv sensibile la acest medicament.

Linezolid nu este activ împotriva infecțiilor cauzate de microorganismele patogene Gram-negativ. Linezolid trebuie utilizat numai la pacienții cu infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi la care a fost demonstrată sau este posibilă existența unei infecții concomitente cu microorganismele

Gram-negativ, doar dacă nu există alte opțiuni alternative de tratament disponibile (vezi pct. 4.4). În aceste condiții, tratamentul împotriva germenilor Gram-negativ trebuie inițiat concomitent.

Tratamentul cu linezolid trebuie inițiat numai într-un mediu spitalicesc și numai la recomandarea unui specialist în domeniu, cum este un microbiolog sau un specialist în boli infecțioase.

Trebuie acordată atenție ghidului oficial privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Linezolid Accord soluție perfuzabilă poate fi utilizat ca terapie inițială. Pacienții care încep tratamentul cu forma farmaceutică cu administrare parenterală pot fi trecuți la terapia cu forme farmaceutice cu administrare orală dacă există indicații clinice. În astfel de circumstanțe nu este necesară ajustarea dozei, deoarece linezolidul are o biodisponibilitate orală de aproximativ 100%.

Dozele recomandate și durata tratamentului la adulți:

Durata tratamentului depinde de tipul microorganismului patogen, de locul infecției și de severitatea acesteia, precum și de răspunsul clinic al pacientului.

Următoarele recomandări privind durata tratamentului reflectă datele obținute în 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 a tratamentului este de 28 de zile. Siguranța și eficacitatea linezolid atunci când este administrat pentru perioade mai mari de 28 de zile nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară o creștere a dozei recomandate sau a duratei tratamentului pentru infecțiile cu bacteriemie concomitentă.

Doza recomandată pentru soluția perfuzabilă este după cum urmează:

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării linezolid la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele existente în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face o recomandare pentru schema terapeutică.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

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

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <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, linezolid trebuie utilizat cu prudență deosebită la acești pacienți și numai atunci când beneficiul anticipat este considerat mai important decât riscul teoretic.

Deoarece aproximativ 30% dintr-o doză de linezolid este eliminată în decurs de 3 ore de hemodializă, linezolid trebuie administrat după dializă la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. Metaboliții principali ai linezolidului sunt eliminați parțial prin hemodializă, dar concentrațiile plasmatiche ale acestor metaboliți rămân încă foarte mari după efectuarea dializei, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Prin urmare, linezolid trebuie utilizat cu prudență deosebită la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de hemodializă și numai atunci când beneficiul anticipat este considerat mai important decât riscul teoretic.

Până în prezent, nu există experiență în ceea ce privește administrarea de linezolid la pacienții care efectuează dializă peritoneală continuă în ambulator (DPCA) sau utilizează tratamente alternative pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, există date clinice limitate și se recomandă ca linezolid să fie utilizat la acești pacienți numai atunci când beneficiul anticipat este considerat mai mare decât riscul teoretic (vezi punctul 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Doza recomandată de linezolid trebuie administrată intravenos de două ori pe zi.

Calea de administrare: administrare intravenoasă.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată timp de 30 până la 120 minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Linezolid nu trebuie utilizat la pacienții care utilizează concomitent orice medicament care inhibă monoamino-oxidaza A sau B (de exemplu fenelzină, isocarboxazid, selegilină, moclobemidă) sau în decurs de două săptămâni de la administrarea oricărui dintre aceste medicamente.

Dacă nu există facilități disponibile pentru supraveghere atentă și monitorizarea tensiunii arteriale, linezolid nu trebuie administrat la pacienții cu următoarele boli pre-existente sau care utilizează concomitent următoarele medicamente:

- Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, carcinoid, tireotxicoză, depresie în cadrul tulburării bipolare, tulburare schizo-afectivă, stări confuzionale acute.
- Pacienții care utilizează oricare dintre următoarele medicamente: inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.4), antidepresive triciclice, agoniști ai receptorilor serotoninici 5-HT₁ (triptani), substanțe simpatomimetice cu acțiune directă și indirectă (inclusiv bronhodilatatoare adrenergice, pseudoefedrină și fenilpropanolamină), substanțe vasopresoare (de exemplu adrenalină, noradrenalină), substanțe dopaminergice (de exemplu dopamină, dobutamină), petidină sau bupironă.

Datele obținute din studiile efectuate la animale sugerează că linezolid și metaboliții săi pot trece în lapte și, în consecință, alăptarea trebuie întreruptă înainte de administrare și pe tot parcursul acesteia (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Mielosupresia (incluzând anemie, leucopenie, pancitopenie și trombocitopenie) a fost raportată la pacienții tratați cu linezolid. În cazurile în care se cunoaște rezultatul final, atunci când a fost întrerupt tratamentul cu linezolid, parametrii hematologici modificați au revenit la valorile dinaintea tratamentului. Riscul acestor reacții pare a fi legat de durata tratamentului. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid pot avea un risc mai mare de apariție a discraziilor sanguine decât pacienții mai tineri. Trombocitopenia poate apărea mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală severă, fie că efectuează sau nu ședințe de dializă. Prin urmare, se recomandă o monitorizare atentă a hemoleucogramei la pacienții: care prezintă anemie pre-existentă, granulocitopenie sau trombocitopenie; utilizează concomitent medicamente care pot determina scăderea concentrației de hemoglobină, reduc numărul de celule sanguine sau influențează negativ numărul sau funcția trombocitelor; diagnosticați cu insuficiență renală severă; utilizează tratamentul mai mult de 10-14 zile. Linezolid se administrează acestor pacienți doar când este posibilă monitorizarea atentă a valorii hemoglobinei, a hemoleucogramei și a numărului de trombocite.

Dacă în timpul tratamentului cu linezolid apare mielosupresie semnificativă, administrarea trebuie oprită, în afara situației în care se consideră că este absolut necesară continuarea tratamentului, caz în care trebuie implementată monitorizarea intensivă a hemoleucogramei și trebuie inițiate protocoale de tratament adecvate.

În plus, se recomandă ca hemoleucogramele complete (inclusiv valorile hemoglobinei, număr de trombocite și valorile totale și diferențiate ale leucocitelor) să fie monitorizate săptămânal la pacienții tratați cu linezolid, indiferent de valorile inițiale ale hemoleucogramei.

În studii cu utilizare ca tratament de ultimă instanță, o incidență mai mare a anemiei grave a fost raportată la pacienții tratați cu linezolid pentru o perioadă mai mare decât cea maximă recomandată de 28 de zile. Acești pacienți necesită mai des transfuzii de sânge. Cazuri de anemie, care necesită transfuzii de sânge, au fost raportate și după punerea pe piață, cu mai multe cazuri la pacienții tratați cu linezolid pentru o perioadă mai mare de 28 de zile.

După punerea pe piață s-au raportat și cazuri de anemie sideroblastică. În cazurile în care s-a știut momentul de debut, majoritatea pacienților utilizaseră linezolid pentru mai mult de 28 de zile. Majoritatea pacienților s-au recuperat complet sau parțial după întreruperea tratamentului cu linezolid, cu sau fără tratament pentru anemie.

Dezechilibru referitor la mortalitate într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu infecții sanguine cu germeni Gram-pozitiv, secundare utilizării cateterelor

La pacienții tratați cu linezolid s-a observat o rată a mortalității crescută, comparativ cu tratamentul cu vancomicină/dicloxacilină/oxacilină, într-un studiu în regim deschis, efectuat la pacienți grav bolnavi, cu infecții asociate utilizării cateterelor intravasculare [78/363 (21,5%) comparativ cu 58/363 (16,0%)]. Principalul factor care a influențat rata mortalității a fost statusul infectării cu germeni Gram-pozitiv la momentul inițial. Ratele de mortalitate au fost similare la pacienții cu infecții cauzate numai de microorganisme Gram-pozitiv (raport de probabilitate 0,96; interval de încredere 95%: 0,58-1,59), dar au fost semnificativ mai mari ($p = 0,0162$) în brațul de tratament cu linezolid la pacienții cu infecții cu orice alt germen patogen sau fără niciun germen patogen la momentul inițial (raport de probabilitate 2,48; interval de încredere 95%: 1,38-4,46). Cel mai mare dezechilibru s-a înregistrat în timpul tratamentului și în decurs de 7 zile după întreruperea tratamentului cu medicamentul de studiu. Mai mulți pacienți din brațul în care s-a administrat linezolid au dobândit infecții cu germeni patogeni Gram-negativ în timpul studiului și au murit din cauza infecției cauzate de germenii patogeni Gram-negativ și infecții polimicrobiene. Prin urmare, linezolid trebuie utilizat în cazul infecțiilor complicate cutanate și ale țesuturilor moi la pacienții cu infecție concomitentă cunoscută sau posibilă cu microorganisme Gram-negativ numai

dacă nu sunt disponibile opțiuni de tratament alternative (vezi pct. 4.1). În aceste cazuri, trebuie inițiat concomitent tratamentul împotriva germenilor Gram-negativ.

Diaree și colită asociate tratamentului cu antibiotice

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

Acidoză lactică

Acidoza lactică a fost raportată la utilizarea de linezolid. Pacienților care dezvoltă în timpul tratamentului cu linezolid semne și simptome de acidoză metabolică, inclusiv greață sau vărsături recurente, dureri abdominale, concentrații plasmatice de bicarbonat reduse sau hiperventilație li se va acorda imediat asistență medicală. Dacă apare acidoza lactică, beneficiile utilizării linezolid se vor evalua în funcție de riscurile potențiale.

Disfuncție mitocondrială

Linezolid inhibă sinteza proteinelor mitocondriale. Evenimentele adverse, cum sunt acidoza lactică, anemia și neuropatia (optică și periferică), pot apărea ca urmare a acestei inhibări; aceste evenimente sunt mai frecvente atunci când medicamentul este utilizat mai mult de 28 de zile.

Sindrom serotoninergic

Au existat raportări spontane de sindrom serotoninergic asociate cu administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Ca urmare, administrarea concomitentă de linezolid cu medicamente serotoninergice, este contraindicată (vezi pct. 4.3), cu excepția cazului în care această utilizare concomitentă este esențială. În aceste cazuri, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome ale sindromului serotoninergic precum disfuncții cognitive, febră cu valori foarte mari, hiperreflexie și lipsă a coordonării. Dacă apar astfel de semne sau simptome, medicii trebuie să ia în considerare oprirea administrării unuia dintre medicamente sau a amândurora; dacă este oprită administrarea medicamentului serotoninergic administrat concomitent, pot apărea simptome de întrerupere.

Neuropatie optică și periferică

La pacienții tratați cu linezolid s-a raportat neuropatia periferică, precum și neuropatia optică și nevrita optică care a progresat, uneori, până la pierderea vederii; aceste raportări au provenit în principal de la pacienții tratați pentru o perioadă mai mare decât durata maximă recomandată de 28 de zile.

Trebuie să li se recomande tuturor pacienților să raporteze simptomele de tulburări de vedere, cum sunt modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defecte ale câmpului vizual. În astfel de cazuri, este recomandată evaluarea promptă cu trimitere la un oftalmolog dacă este necesar. În cazul în care un pacient este tratat cu Linezolid Accord o perioadă mai lungă decât cea recomandată de 28 zile, funcția vizuală a acestuia trebuie monitorizată periodic.

Dacă apare neuropatia periferică sau optică, beneficiile continuării tratamentului cu Linezolid Accord trebuie evaluate, comparativ cu riscurile potențiale.

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

Convulsii

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

Inhibitori de monoaminoxidază

Linezolid este un inhibitor reversibil, neselectiv al monoaminoxidazei (MAOI); cu toate acestea, la dozele utilizate pentru terapia antibacteriană, nu exercită niciun efect anti-depresiv. Există date limitate din studiile cu privire la interacțiunile medicamentoase și siguranța administrării de linezolid la pacienții cu boli preexistente și/sau tratamente concomitente care i-ar putea expune la risc prin inhibarea MAO. Prin urmare, linezolid nu este recomandat pentru utilizare în aceste circumstanțe decât dacă sunt posibile supravegherea atentă și monitorizarea pacienților (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizare cu alimente bogate în tiramină

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

Suprainfecție

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

Utilizarea antibioticelor poate favoriza o dezvoltare în exces a microorganismelor rezistente. De exemplu, la aproximativ 3% din pacienții tratați cu doza recomandată de linezolid a apărut candidoza asociată tratamentului cu medicamente în timpul studiilor clinice. Dacă survine o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

Grupe speciale de pacienți

Linezolid trebuie utilizat cu prudență deosebită la pacienții cu insuficiență renală severă și numai atunci când beneficiul anticipat este considerat mai important decât riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Se recomandă administrarea de linezolid la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai atunci când beneficiul anticipat depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Afectarea fertilității

Linezolid a scăzut reversibil fertilitatea și a indus o morfologie anormală a spermei la șobolanii masculi adulți, la valori de expunere aproximativ egale cu cele anticipate la om; nu sunt cunoscute posibilele efecte ale linezolid asupra aparatului genital masculin la om (vezi pct. 5.3).

Studii clinice

Siguranța și eficacitatea linezolid atunci când este administrat pentru perioade mai mari de 28 de zile nu au fost stabilite.

Studiile clinice controlate nu au inclus pacienți cu leziuni de tip picior diabetic, escare de decubit prelungit sau leziuni ischemice, arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, experiența în utilizarea linezolid în tratamentul acestor boli este limitată.

Excipienți

Fiecare ml de soluție conține 45,7 mg glucoză (adică 13,7 g/300 ml). Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat sau alte afecțiuni asociate cu intoleranța la glucoză.

Acest medicament conține glucoză 14,4 g per doză. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori de monoaminoxidază

Linezolid este un inhibitor reversibil și neselectiv al monoaminoxidazei (MAO). Există date foarte limitate provenind din studii de interacțiuni medicamentoase și cu privire la siguranța administrării de linezolid la pacienții tratați concomitent cu medicamente care i-ar putea expune la risc din cauza inhibării MAO. Prin urmare, linezolid nu este recomandat pentru utilizare în aceste circumstanțe decât dacă sunt posibile observarea și monitorizarea strictă a pacientului tratat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni posibile care pot duce la creșterea tensiunii arteriale

La voluntarii sănătoși normotensivi, administrarea de linezolid a amplificat creșterile tensiunii arteriale cauzate de pseudoefedrină și de clorhidratul de fenilpropanolamină. Administrarea concomitentă de linezolid fie cu pseudoefedrină, fie cu fenilpropanolamină, a determinat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice de aproximativ 30-40 mmHg, comparativ cu 11-15 mmHg în cazul administrării numai de linezolid, cu 14-18 mmHg în cazul monoterapiei fie cu pseudoefedrină, fie cu fenilpropanolamină și cu 8-11 mmHg în cazul administrării de placebo. Nu s-au efectuat studii similare la subiecții hipertensivi. Atunci când sunt administrate concomitent cu linezolid, dozele medicamentelor cu acțiune vasopresoare, incluzând medicamentele dopaminergice, trebuie crescute treptat, pentru a se obține valoarea dorită a tensiunii arteriale.

Interacțiuni serotoninergice posibile

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

Experiența după punerea pe piață: a fost raportat cazul unui pacient la care au apărut semne asemănătoare sindromului serotoninergic în timpul tratamentului concomitent cu linezolid și dextrometofan, care au dispărut prin întreruperea tratamentului cu ambele medicamente.

În timpul utilizării clinice a linezolid concomitent cu medicamente serotoninergice, inclusiv antidepressiv precum inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic. Ca urmare, în timp ce administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3), este necesară o abordare terapeutică corespunzătoare a pacienților la care este esențial tratamentul concomitent cu linezolid și medicamente serotoninergice, așa cum este prezentată la pct. 4.4.

Utilizare cu alimente bogate în tiramină

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

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Linezolid nu este metabolizat în mod detectabil de sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) și nu inhibă niciuna din izoformele CYP cu importanță clinică la om (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). În mod similar, linezolid nu are acțiuni inductorie asupra izoenzimelor citocromului P450 la șobolani. Ca urmare, pentru linezolid, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul CYP450.

Rifampicină

Efectul rifampicinei asupra farmacocineticii linezolidului a fost studiat la șaisprezece voluntari adulți sănătoși de sex masculin cărora li s-a administrat linezolid 600 mg, de două ori pe zi, timp de 2,5 zile, în monoterapie sau concomitent cu rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 8 zile. Rifampicina a scăzut C_{max} și ASC ale linezolidului cu o medie de 21% [IÎ 90%, 15, 27] și, respectiv, o medie de 32% [IÎ 90%, 27, 37]. Mecanismul acestei interacțiuni și semnificația clinică nu sunt cunoscute.

Warfarină

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale linezolid a determinat o scădere a fertilității (vezi pct.5.3).

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

Pacienții trebuie avertizați că pot manifesta amețeală sau simptome de tulburări de vedere (așa cum este descris la pct. 4.4 și 4.8) în timpul tratamentului cu linezolid și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje, dacă apare oricare dintre aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă o listă de reacții adverse la medicament cu frecvența bazată pe date privind toate cauzele din studii clinice care au inclus mai mult de 2000 de pacienți adulți tratați cu dozele recomandate de linezolid, pe o durată de până la 28 de zile.

Cel mai frecvent s-au raportat diaree (8,4%), cefalee (6,5%), greață (6,3%) și vărsături (4,0%).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate referitoare la medicament, care au determinat întreruperea tratamentului, au fost cefalee, diaree, greață și vărsături. Aproximativ 3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse induse de medicament.

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

Următoarele efecte adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu linezolid cu următoarele frecvențe: Foarte frecvente ($\leq 1/10$); Frecvente ($\leq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\leq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\leq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\leq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\leq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\leq 1/10000$ 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	Vaginită	Colită asociată tratamentului cu antibiotice, inclusiv colită pseudomembranoasă*		
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic	anemie*†	Leucopenie*, neutropenie, trombocitopenie*, eozinofilie	pancitopenie*		Mielosupresie*, anemie sideroblastică *
Tulburări ale sistemului imunitar					Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție 5		Hiponatremie			Acidoză lactică*
Tulburări psihice	Insomnie				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, modificare a gustului (gust metalic),	convulsii *, hipoestezie, parestezie			Sindrom serotoninergic**, neuropatie periferică*

	amețeli				
Tulburări oculare		Vedere înceteșată*	Modificări legate de defectul de câmp vizual *		Neuropatie optică*, nevrită optică*, pierdere a vederii*, modificări ale acuității vizuale*, modificări în perceperea culorii*,
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus			
Tulburări cardiace		Aritmie (tahicardie)			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, flebită, tromboflebită			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale localizate sau generalizate, constipație, dispepsie.	Pancreatită, gastrită, distensie abdominală, xerostomie, glosită, scaune moi, stomatită, modificări ale culorii limbii sau afecțiuni ale limbii	Modificări de culoare a smalțului dentar		
Tulburări hepato-biliare	Valori modificate ale testelor funcției hepatice, creștere a valorilor serice ale transaminazelor ASAT, ALAT sau creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Bilirubinemie totală crescută			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție cutanată tranzitorie	Urticarie, dermatită, diaforeză			Afecțiuni buloase cum sunt cele descrise ca sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, angioedem, alopecie

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea uremiei	Insuficiență renală, creatiniemie crescută, poliurie			
Tulburări ale sistemului reproducător și glandelor mamare		Afecțiuni vulvovaginală			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, durere localizată	Frisoane, oboseală, durere la locul injecției, sete intensă			
Investigații diagnostice	<u>Biochimie</u> Creștere a concentrațiilor plasmatice ale LDH, creatinkinazei, lipazei, amilazei sau creștere a glicemiei postprandiale Scădere a concentrațiilor plasmatice ale proteinelor totale, albuminei, sodiului sau calciului Creștere sau scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului sau bicarbonaților <u>Hematologie</u> Creștere a numărului de neutrofile sau eozinofile. Scădere a concentrației hemoglobinei, hematocritului	<u>Biochimie</u> Creștere a concentrațiilor plasmatice ale sodiului sau calciului Scădere a glicemiei postprandiale Creștere sau scădere a cloremiei <u>Hematologie</u> Număr crescut de reticulocite. Scădere a numărului de neutrofile.			

	sau a numărului de hematii				
	Creștere sau scădere a numărului trombocitelor sau leucocitelor.				

* Vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.3 și 4.5

† Vezi mai jos

Următoarele reacții adverse la linezolid au fost considerate a fi grave, în cazuri rare: dureri abdominale localizate, accidente vasculare cerebrale ischemice tranzitorii și hipertensiune arterială.

†În studiile clinice controlate în care s-a administrat linezolid pe o perioadă de până la 28 zile, la mai puțin de 0,1% dintre pacienți s-a raportat anemie. Într-un program tip “administrare ca tratament de ultimă instanță” la pacienți cu infecții care pun viața în pericol și co-morbidități preexistente, procentul pacienților la care a apărut anemie în cazul administrării tratamentului cu linezolid pe o perioadă de maxim 28 de zile a fost de 2,5% (33/1326), comparativ cu 12,3% (53/430) în cazul tratamentului ce a depășit 28 de zile. Procentul cazurilor la care anemia gravă a fost raportată ca fiind determinată de tratament și a necesitat transfuzii sanguine a fost de 9% (3/33) la pacienții tratați pe o perioadă de până la maxim 28 de zile, comparativ cu 15% (8/53) la cei tratați pe o perioadă de peste 28 de zile.

Copii și adolescenți

Datele de siguranță din studii clinice efectuate la mai mult de 500 de copii și adolescenți (cu vârste de la 0 până la 17 ani) nu indică faptul că profilul de siguranță al linezolid la copii și adolescenți este diferit de cel observat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot specific.

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj. Cu toate acestea, următoarea informație poate fi utilă:

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale se recomandă împreună cu menținerea filtrării glomerulare. Aproximativ 30% dintr-o doză de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, dar nu

există date disponibile pentru îndepărtarea linezolid prin dializă peritoneală sau hemoperfuzie. De asemenea, cei doi metaboliți principali ai linezolid sunt eliminați parțial 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

Grupul farmacoterapeutic: antibacteriene pentru uz sistemic, alte antibacteriene. Codul ATC: J01XX08

Proprietăți generale

Linezolid este un medicament antibacterian de sinteză, care aparține unei clase noi de antimicrobiene, și anume oxazolidinone. Are activitate *in vitro* împotriva bacteriilor Gram-pozitiv aerobe și microorganismelor anaerobe. Linezolid inhibă selectiv sinteza proteinelor bacteriene prin intermediul unui mecanism unic de acțiune. Mai exact, se leagă specific de un *situs* al ribozomului bacterian (23S de pe subunitatea 50S) și previne formarea unui complex funcțional de inițiere 70S, acesta fiind o componentă esențială a procesului de translație.

Efectul postantibiotic (EPA) *in vitro* al linezolid asupra *Staphylococcus aureus* a fost de aproximativ 2 ore. Măsurat pe modele animale, EPA *in vivo* a fost de 3,6 ore pentru *Staphylococcus aureus* și de 3,9 ore pentru *Streptococcus pneumoniae*. În cadrul studiilor efectuate la animale, parametrul farmacodinamic cheie pentru eficacitatea linezolidului a fost durata de timp în care concentrația plasmatică de linezolid a depășit concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru microorganismul infectant.

Valori prag

Valorile prag pentru concentrația inhibitorie minimă (CIM) stabilite de „Comisia Europeană pentru testarea susceptibilității antimicrobiene” (EUCAST) pentru stafilococi și enterococi sunt Susceptibil ≤ 4 mg/l și Rezistent > 4 mg/l. Pentru streptococi (inclusiv *S. pneumoniae*) valorile prag sunt Susceptibil ≤ 2 mg/l și Rezistent > 4 mg/l. Valorile prag neasociate unei specii pentru CIM sunt Susceptibil ≤ 2 mg/l și Rezistent > 4 mg/l. Valorile prag neasociate unei specii au fost determinate, în principal, pe baza datelor de farmacocinetică/farmacodinamie și sunt independente de distribuțiile CIM pentru anumite specii. Acestea trebuie utilizate numai pentru microorganismele pentru care nu s-a stabilit o valoare prag specifică, nu și pentru speciile la care testarea de susceptibilitate nu este recomandată.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp, pentru specii selectate, și sunt de dorit informații locale privind rezistența, în special când sunt tratate infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de natură să determine nesiguranță cu privire la utilitatea medicamentului, cel puțin pentru unele tipuri de infecții.

Categorie
<u>Specii sensibile</u> Microorganisme Gram-pozitiv aerobe: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> *

Stafilococi coagulazo-negativi
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Streptococi de grup C
Streptococi de grup G

Microorganismele Gram pozitiv anaerobe:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus anaerobius
Specii de *Peptostreptococcus*

Specii rezistente

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp.
Enterobacteriaceae
Pseudomonas spp.

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

Cu toate că linezolid manifestă *in vitro* o anumită activitate împotriva *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, există date insuficiente pentru a demonstra eficacitatea clinică.

Rezistență

Rezistență încrucișată

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

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

La fel cum a fost documentat în cazul altor antibiotice, administrarea linezolid pentru perioade îndelungate și/sau pentru tratamentul infecțiilor greu de tratat, a determinat scăderea sensibilității. Rezistența la linezolid a fost raportată la enterococi, *Staphylococcus aureus* și stafilococi coagulazo-negativi. Aceasta s-a asociat, în general, cu tratamente prelungite și prezența materialelor protetice sau a abceselor nedrenate. În cazul infecțiilor nosocomiale cu tulpini rezistente este important să se pună accent pe procedurile de control al infecțiilor.

Informații obținute din studiile clinice

Studii efectuate la copii și adolescenți:

Într-un studiu deschis efectuat la copii cu vârsta de la 0 până la 11 ani, eficacitatea linezolid (10 mg/kg la interval de 8 ore) a fost comparată cu eficacitatea vancomicinei (10-15 mg/kg la interval de 6 - 24 ore) în tratarea infecțiilor cauzate de germeni patogeni Gram-pozitiv dovediți sau suspecți ca rezistenți (inclusiv pneumonie nosocomială, infecții complicate ale pielii și ale structurilor pielii, bacteriemie secundară utilizării de cateter, bacteriemie de etiologie necunoscută, și alte infecții). Ratele de vindecare clinică pentru populația evaluabilă clinic au fost de 89,3% (134/150) pentru linezolid și de 84,5% (60/71) pentru vancomicină (Î 95%: -4,9, 14,6).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Linezolid Accord conține în principal (s)-linezolid care este biologic activ și este metabolizat pentru a forma derivați inactivi.

Absorbție

După administrare pe cale orală, linezolidul se absoarbe rapid și în proporție mare.

Concentrațiile plasmatice maxime se ating în interval de 2 ore de la administrarea dozei.

Biodisponibilitatea orală absolută a linezolid (administrare orală și intravenoasă într-un studiu încrucișat) este completă (aproximativ 100%). Absorbția nu este influențată în mod semnificativ de alimente.

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

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

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este în medie de aproximativ 40-50 litri la adulții sănătoși și se apropie de cantitatea de apă totală din organism. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 31% și nu este dependentă de concentrația plasmatică.

Concentrațiile de linezolid au fost determinate în diferite lichide ale organismului la un număr limitat de voluntari în studiile clinice cu utilizare de doze repetate. Raportul concentrațiilor de linezolid în salivă și în secreția glandelor sudoripare față de concentrația plasmatică a fost de 1,2:1, respectiv 0,55:1. Raportul dintre concentrațiile maxime la starea de echilibru C_{max} în lichidul interstițial și lichidul din celulele alveolare pulmonare a fost de 4,5:1 și respectiv 0,15:1. Într-un studiu clinic restrâns, efectuat la subiecți cu șunt ventriculo-peritoneal și meninge neinflamat semnificativ, după administrarea de doze repetate, raportul concentrațiilor maxime de linezolid la starea de echilibru C_{max} în lichidul cefalorahidian și în plasmă a fost de 0,7:1.

Metabolizare

Linezolid este metabolizat în principal prin oxidarea inelului morfolinic, rezultând în special formarea a doi derivați inactivi de acid carboxilic cu inel deschis; metabolitul acid aminoetoxicetic (PNU-142300) și metabolitul hidroxietil glicină (PNU-142586). Metabolitul hidroxietil glicină (PNU-142586) este metabolitul predominant la om și se consideră că se formează printr-un proces non-enzimatic. Metabolitul acidului aminoetoxicetic (PNU-142300) se formează în cantități mai mici. Au fost descriși și alți metaboliți inactivi, cu importanță minoră.

Eliminare

La pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară până la moderată, în condițiile stării de echilibru, linezolid este eliminat în principal prin urină ca PNU-142586 (40%), medicament sub formă nemodificată (30%) și PNU-142300 (10%). Practic, în materiile fecale, nu se regăsește medicament sub formă nemodificată, în timp ce aproximativ 6% și 3% din fiecare doză apare ca PNU-142586 și, respectiv, PNU-142300. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linezolid atinge o medie de aproximativ 5-7 ore.

Clearance-ul non-renal reprezintă aproximativ 65% din clearance-ul total al linezolid. Un grad redus de non-liniaritate a clearance-ului se observă la creșterea dozelor de linezolid. Cauza pare a fi scăderea clearance-ului renal și non-renal la concentrații mai mari linezolid. Cu toate acestea, diferența în ceea ce privește clearance-ul este redusă și nu se reflectă în timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: după administrarea de doze unice de 600 mg, a existat o creștere de 7-8 ori a expunerii la cei doi metaboliți principali ai linezolidului în plasma pacienților cu insuficiență renală severă (adică clearance-ul creatininei <30 ml/min). Cu toate acestea, nu a existat o creștere a ASC a medicamentului sub formă nemodificată. Cu toate că metaboliții principali ai linezolidului se elimină parțial prin hemodializă, concentrațiile plasmatiche ale acestora după administrarea unei doze unice de 600 mg de linezolid au fost destul de mari după dializă, comparativ cu cele observate la pacienți cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

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

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

Insuficiență hepatică: date limitate indică faptul că farmacocinetica linezolidului, acidului aminoetoxicetic PNU-142300 și hidroxietilglicinei PNU-142586 nu este influențată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasele Child-Pugh A sau B). Farmacocinetica linezolidului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost evaluată. Cu toate acestea, deoarece linezolidul este metabolizat printr-un proces non-enzimatic, se estimează că afectarea funcției hepatice nu modifică semnificativ metabolizarea linezolidului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani): nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) și, prin urmare, nu se recomandă administrarea linezolidului la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2). Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili doza sigură și eficace. Studiile de farmacocinetică arată că după administrarea de doze unice sau repetate la copii (cu vârste cuprinse între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutateții 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 a 10 mg/kg la interval de 8 ore zilnic a determinat expunere echivalentă cu cea obținută prin administrarea a 600 mg de 2 ori pe zi la adulți.

La nou-născuți în vârstă de până la o săptămână, clearance-ul sistemic al linezolidului (pe baza greutateții exprimate 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. Cu toate acestea, nu se estimează acumularea excesivă pentru această schemă de administrare, în timpul primei săptămâni de viață, deoarece clearance-ul crește rapid în această perioadă.

La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), farmacocinetica linezolidului este similară cu cea de la adulți în cazul administrării dozei de 600 mg. Ca urmare, adolescenții cărora li se administrează zilnic 600 mg la interval 12 ore vor avea o expunere similară cu cea observată la adulții care utilizează 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 8 ore, au fost observate concentrații variabile ale linezolidului în LCR în urma administrării fie de doze unice, fie de doze repetate. Nu s-a reușit atingerea sau menținerea concentrațiilor terapeutice în LCR. Ca urmare, nu se recomandă administrarea linezolid pentru tratamentul empiric al infecțiilor SNC la copii și adolescenți.

Vârstnici: farmacocinetica linezolidului nu este modificată semnificativ la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Linezolid a scăzut fertilitatea și capacitatea reproductivă la șobolani masculi la valori de expunere aproximativ egale cu cele observate la om. La animalele mature din punct de vedere sexual aceste efecte au fost reversibile. Cu toate acestea, aceste efecte nu au fost reversibile la animalele tinere tratate cu linezolid pe aproape întreaga perioadă a maturizării sexuale. S-au observat morfologie anormală a spermatozoizilor în testiculele șobolanilor masculi adulți și hipertrofie a celulelor epiteliale și hiperplazie la nivelul epididimului. Linezolid pare să afecteze maturizarea spermatozoizilor la șobolani. Administrarea suplimentară de testosteron nu a avut niciun efect asupra efectelor mediate de linezolid asupra fertilității. Nu s-a observat hipertrofie epididimală la câinii tratați timp de 1 lună, cu toate că au apărut modificări de greutate ale 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 preconizate la om. Aceleași concentrații de linezolid au determinat toxicitate maternă la șoareci și au fost asociate cu număr crescut de decese embrionare, incluzând pierderea tuturor puilor, greutate corporală scăzută a fetușilor și exacerbarea predispoziției genetice normale la variații sternale la puii de șoarece. La șobolani s-a observat toxicitate maternă la concentrații de expunere mai scăzute decât expunerile clinice preconizate. S-au observat toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate corporală scăzută a fetușilor, reducere a osificării segmentelor sternului (stern și manubriu), supraviețuire scăzută a puilor și întâzieri de maturizare ușoare. La împerechere, aceiași pui au prezentat dovezi ale unei creșteri reversibile, dependentă de doză, a pierderilor pre-implantare însoțite de o scădere corespunzătoare a fertilității. La iepuri, greutatea corporală scăzută a fetușilor a apărut numai în prezența toxicității materne (semne clinice, creștere ponderală redusă și consum redus de alimente) la valori reduse de expunere, de 0,06 ori mai mici comparativ cu expunerea preconizată la om, pe baza valorilor ASC. Această specie este cunoscută a fi sensibilă la efectele antibioticelor.

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

Linezolid 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 ușoară până la moderată, nereversibilă, la nivelul nervilor sciatici, la doze de 80 mg/kg și zi; s-a observat, de asemenea, degenerare minimă a nervului sciatic la un exemplar de sex masculin, la această concentrație a dozelor, la necropsia efectuată la analiza interimară la 3 luni. A fost efectuată o evaluare morfologică atentă a țesuturilor perfuzate fixate, pentru a decela degenerescența nervului optic. La 2 din 3 șobolani de sex masculin a fost evidentă degenerarea minimă până la moderată a nervului optic, după 6 luni de administrare a dozelor, însă legătura directă cu medicamentul a fost echivocă, din cauza caracterului recent al observației și distribuției asimetrice a rezultatelor. Degenerarea nervului optic observată a fost comparabilă microscopic cu degenerarea nervului optic spontană unilaterală raportată la șobolanii care îmbătrânesc și poate reprezenta o exacerbare a modificărilor de fond obișnuite.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză monohidrat,
Citrat de sodiu dihidrat (E331),
Acid citric monohidrat,
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului),
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

În această soluție nu trebuie să se introducă alte medicamente. Dacă linezolid se administrează concomitent cu alte medicamente, fiecare medicament trebuie administrat separat, în conformitate cu propriile sale instrucțiuni de utilizare. La fel, în cazul în care aceeași linie intravenoasă este folosită pentru perfuzia succesivă a mai multor medicamente, linia trebuie spălată înainte și după administrarea linezolid cu o soluție perfuzabilă compatibilă (vezi pct. 6.6).

Linezolid Accord soluție perfuzabilă este cunoscut a fi incompatibil din punct de vedere fizic cu următoarele substanțe: amfotericină B, clorhidrat de clorpromazină, diazepam, izetionat de pentamidină, eritromicină lactobionat, fenitoină sodică și sulfametoxazol/trimetoprim. În plus, este incompatibil din punct de vedere chimic cu ceftriaxonă sodică.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni

După deschidere: din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de deschidere exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie administrat imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condiții de păstrare după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă de perfuzie din plastic poliolefinic (PE) multistrat, de unică folosință, gata de utilizare, fără latex, prevăzută cu două porturi, sigilată cu folie protectoare laminată. Punga conține 300 ml soluție și este ambalată într-o cutie. Fiecare cutie conține 10 pungi de perfuzie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicament pentru o singură utilizare. Se scoate folia protectoare numai atunci când medicamentul este gata de utilizat, apoi se verifică dacă există scurgeri prin strângerea fermă a pungii. Dacă punga are scurgeri, nu se va folosi, deoarece sterilitatea poate fi afectată. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare și se vor folosi numai soluțiile limpezi, fără particule. A nu utiliza aceste pungi în conexiuni în serie. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată. Pungile parțial utilizate nu se vor reconecta.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa,
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12850/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2019

10. DATA REVIZUII TEXTULUI

Decembrie 2019