

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Linezolid Kabi 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție perfuzabilă conține linezolid 2 mg.

Fiecare pungă sau flacon 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 pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis, fără particule vizibile.

pH: 4,6-5,0

Osmolalitate: 270-330 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pneumonia nosocomială

Pneumonia dobândită în comunitate

Linezolid Kabi este indicat la adulți pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate și a pneumoniei nosocomiale, în cazul în care se cunoaște sau se suspectează că sunt cauzate de bacterii Gram-pozitiv sensibile la acest medicament. Pentru a stabili dacă Linezolid Kabi reprezintă tratamentul adecvat, se vor lua în considerare rezultatele testelor microbiologice sau informațiile privind prevalența rezistenței bacteriilor Gram-pozitiv la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 5.1 pentru microorganismele adecvate).

Linezolid nu este activ împotriva infecțiilor cauzate de agenți patogeni Gram-negativ.

Dacă este documentată sau suspectată o infecție concomitentă cu un microorganism Gram-negativ, trebuie inițiat, simultan, tratament specific împotriva microorganismelor Gram-negativ.

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

Linezolid Kabi este indicat la adulți pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi **numai** dacă testarea microbiologică a stabilit cu certitudine că infecția este cauzată de bacterii Gram-pozitiv sensibile.

Linezolid nu este activ împotriva infecțiilor cauzate de agenți patogeni Gram-negativ.

Linezolid trebuie administrat numai pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi, pentru care a fost dovedită sau este posibilă existența unei infecții concomitente cu

microorganismele Gram-negativ, doar în cazul în care nu sunt disponibile alternative terapeutice (vezi pct. 4.4). În aceste condiții, trebuie inițiat simultan tratamentul împotriva microorganismelor Gram-negativ.

Tratamentul cu linezolid trebuie inițiat numai în spital și numai la recomandarea unui medic specialist, ca 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

Linezolid Kabi 2 mg/ml soluție perfuzabilă poate fi utilizat ca tratament inițial. Pacienții care încep tratamentul cu forma farmaceutică perfuzabilă pot fi trecuți ulterior la oricare dintre formele farmaceutice cu administrare orală, atunci când este indicat clinic. În aceste cazuri nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece biodisponibilitatea linezolidului după administrare orală este de aproximativ 100%.

Dozele recomandate și durata tratamentului la adulți:

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

Următoarele recomandări privind durata tratamentului reflectă datele utilizate în studiile clinice. Tratamentele de scurtă durată pot fi potrivite în anumite tipuri de infecții, dar acest lucru nu a fost evaluat în studiile clinice.

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

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

Dozele recomandate pentru soluția perfuzabilă sunt după cum urmează:

Infecții	Doza	Durata tratamentului
Pneumonie nosocomială	600 mg de 2 ori pe zi	10-14 zile consecutive
Pneumonie dobândită în comunitate		
Infecții complicate ale tegumentelor și ale tesuturilor moi	600 mg de 2 ori pe zi	

Copii și adolescenți:

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

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală:

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

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

Nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă nu se cunoaște

semnificația clinică a expunerii mai mari (de până la 10 ori) la cei doi metaboliți primari ai linezolidului, la această categorie de pacienți administrarea trebuie făcută cu prudență mărită și numai dacă beneficiul anticipat este considerat a fi mai mare decât riscul teoretic asociat.

Având în vedere că aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, la pacienții care efectuează această procedură, linezolid 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.

Prin urmare, linezolid trebuie administrat cu prudență mărită la pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă și numai dacă beneficiul anticipat este considerat a fi mai mare decât riscul teoretic asociat.

Până în prezent nu există date suficiente privind administrarea linezolid la pacienți care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulatoriu (DPCA) sau care urmează tratamente alternative pentru insuficiență renală (altele decât hemodializa).

Insuficiență hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, deoarece datele clinice sunt limitate, la acești pacienți se recomandă administrarea de linezolid numai dacă beneficiul anticipat este considerat a fi mai mare decât riscul teoretic asociat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Doza recomandată de linezolid trebuie administrată intravenos, de 2 ori pe zi.

Calea de administrare: administrare intravenoasă.

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

4.3 Contraindicații

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

Linezolid nu trebuie administrat pacienților tratați cu medicamente inhibitoare ale monoaminoxidazelor A sau B (de exemplu, fenelzină, izocarboxazidă, selegilină, moclobemidă) sau în termen de 2 săptămâni de la administrarea acestor medicamente.

În cazul în care nu există condiții pentru supravegherea și monitorizarea riguroasă a tensiunii arteriale, nu trebuie administrat linezolid pacienților cu următoarele afecțiuni preexistente sau celor care utilizează concomitent următoarele medicamente:

- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, carcinoid, tireotoxicoză, tulburare bipolară, tulburare schizoafectivă, stări confuzionale acute.
- Pacienți care utilizează oricare dintre următoarele medicamente: inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.4), antidepressive triciclice, agoniști ai receptorilor serotonergici 5-HT₁ (triptani), simpatomimetice cu acțiune directă sau indirectă (inclusiv bronhodilatatoare adrenergice, pseudoefedrină și fenilpropanolamină), medicamente vasopresoare (de exemplu, epinefrină, norepinefrină), medicamente dopaminergice (de exemplu, dopamină, dobutamină), petidină sau buspironă.

Datele obținute din studiile la animale sugerează faptul că linezolid și metaboliții lui pot trece în laptele matern și, ca urmare, alăptarea trebuie întreruptă înainte și în timpul administrării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

La pacienții tratați cu linezolid a fost raportată mielosupresie (inclusiv anemie, leucopenie,

pancitopenie și trombocitopenie). În cazurile care au putut fi urmărite, după întreruperea tratamentului cu linezolid, parametrii hematologici modificați au revenit la valorile inițiale. Riscul apariției acestor modificări pare a fi asociat cu durata tratamentului. Pacienții vârstnici tratați cu linezolid prezintă un risc crescut de apariție a discraziilor sanguine, comparativ cu pacienții mai tineri.

La pacienții cu insuficiență renală severă poate să apară mai frecvent trombocitopenie, indiferent dacă aceștia efectuează sau nu ședințe de dializă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici la pacienții care: au anemie, granulocitopenie sau trombocitopenie preexistentă; sunt tratați concomitent cu medicamente care pot diminua concentrația de hemoglobină, reduce numărul celulelor sanguine sau pot influența negativ numărul sau funcția trombocitelor; au insuficiență renală severă; primesc tratament mai mult de 10-14 zile. Linezolid trebuie administrat la acești pacienți numai când este posibilă monitorizarea strictă a concentrației de hemoglobină, a hemoleucogramei și a numărului de trombocite.

Dacă în cursul tratamentului cu linezolid apare mielosupresie semnificativă acesta trebuie întrerupt, cu excepția cazurilor în care este absolut necesară continuarea terapiei, situație în care trebuie monitorizată frecvent hemoleucograma și trebuie instituite protocoale adecvate de abordare terapeutică.

În plus, la pacienții tratați cu linezolid se recomandă monitorizarea hemoleucogramei săptămânal (inclusiv concentrația hemoglobinei, numărul de trombocite, numărul total de leucocite și formula leucocitară), indiferent de rezultatul hemoleucogramei inițiale.

În studiile “compassionate use” efectuate, a fost raportată o incidență mai mare a anemiei grave la pacienții cărora li s-a administrat linezolid mai mult decât durata maximă recomandată, de 28 de zile. Acești pacienți au necesitat mai frecvent transfuzii sanguine. Ulterior punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, cazuri de anemie care au necesitat transfuzie sanguină, majoritatea înregistrându-se la pacienții cărora li s-a administrat linezolid mai mult de 28 de zile.

Ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de anemie sideroblastică. În cazurile în care debutul a fost documentat, majoritatea pacienților au primit tratament cu linezolid mai mult de 28 de zile. Cei mai mulți dintre pacienți s-au recuperat total sau parțial după întreruperea administrării, cu sau fără tratament pentru anemie.

Diferență de incidență a mortalității într-un studiu clinic la pacienți cu infecții sanguine cu germeni Gram-pozitiv determinate de prezența cateterului intravascular

Într-un studiu deschis, la pacienții cu infecții grave determinate de prezența cateterului intravascular cărora li s-a administrat linezolid, a fost observată o rată a mortalității crescută comparativ cu cei cărora li s-a administrat vancomicină/dicloxacină/oxacilină [78/363 (21,5%) comparativ cu 58/363 (16,0%)].

Principalul factor care a influențat rata mortalității a fost reprezentat de stadiul inițial al infecției cu microorganisme Gram-pozitiv. Rata mortalității a fost similară la pacienții cu infecții cauzate doar de bacterii Gram-pozitiv (risc relativ 0,96; interval de încredere 95%: 0,58-1,59), dar a fost semnificativ mai mare ($p=0,0162$) în grupul de pacienți tratat cu linezolid, care au avut orice alt microorganism patogen sau care nu au avut inițial niciun microorganism patogen (risc relativ 2,48; interval de încredere 95%: 1,38-4,46). Cea mai mare diferență a apărut în timpul tratamentului și în următoarele 7 zile de la întreruperea administrării medicamentului de studiu. În timpul studiului, mai mulți pacienți din grupul tratat cu linezolid au dezvoltat infecții cu microorganisme Gram-negativ și au decedat, ca urmare a acestora și a infecțiilor polimicrobiene. Din acest motiv, linezolid trebuie administrat pacienților cu infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi și cu infecții concomitente cu microorganisme Gram-negativ cunoscute sau posibile doar dacă nu sunt disponibile alternative terapeutice (vezi pct. 4.1). În această situație, trebuie inițiat concomitent tratament împotriva microorganismelor Gram-negativ.

Diaree și colită asociate administrării de antibiotice

Au fost raportate cazuri de diaree și colită asociate administrării de antibiotice, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree produsă de *Clostridioides difficile*, la utilizarea aproape a tuturor antibioticelor, inclusiv linezolid, și pot varia în severitate de la diaree ușoară la colită letală. Prin

urmare, este important ca acest diagnostic să fie luat în considerare la pacienții care prezintă diaree gravă în timpul și după administrarea de linezolid. În cazurile în care se suspectează sau se confirmă prezența diareei sau colitei asociate tratamentului cu antibiotic, se recomandă întreruperea administrării de medicamente antibacteriene, inclusiv linezolid și instituirea imediată a măsurilor adecvate de tratament. În acest caz, sunt contraindicate medicamentele care inhibă peristaltismul.

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică asociate utilizării linezolid. Pacienților care în timpul tratamentului cu linezolid au dezvoltat semne și simptome de acidoză metabolică, inclusiv greață sau vărsături recurente, dureri abdominale, valori mici ale concentrațiilor plasmatiche ale ionului bicarbonat sau hiperventilație, trebuie să li se acorde asistență medicală de urgență. În cazul în care apare acidoza lactică, beneficiul continuării tratamentului cu linezolid trebuie evaluat în funcție de potențialele riscuri.

Disfuncție mitocondrială

Linezolid inhibă sinteza proteică mitocondrială. Ca urmare a acestei inhibiții, este posibilă apariția reacțiilor adverse de tipul acidozei lactice, anemiei sau neuropatiei (optică și periferică); aceste reacții adverse apar frecvent atunci când medicamentul este administrat mai mult de 28 de zile.

Sindrom serotoninergic

Au fost raportate cazuri spontane de sindrom serotoninergic asociat administrării concomitente de linezolid și medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioidele (vezi pct. 4.5). Prin urmare, administrarea concomitentă de linezolid și medicamente serotoninergice este contraindicată (vezi pct. 4.3), cu excepția cazurilor în care utilizarea concomitentă a acestor medicamente este absolut necesară. În aceste cazuri, pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se observa apariția semnelor și simptomelor sindromului serotoninergic, de exemplu, disfuncție cognitivă, hiperpirexie, hiperreflexie și lipsa coordonării. În cazul apariției semnelor și simptomelor, medicul trebuie să ia în considerare întreruperea unuia sau ambelor medicamente; dacă se întrerupe tratamentul cu medicamentul serotoninergic, pot să apară simptome cauzate de întrerupere.

Hiponatremie și SIADH

La unii pacienți tratați cu linezolid au fost observate hiponatremie și/sau Sindromul Secreției Inadevate de Hormon Antidiuretic (SIADH). La pacienții cu risc de hiponatremie precum cei vârstnici și pacienții care iau medicamente care pot scădea concentrația plasmatică a sodiului (de exemplu diuretice tiazidice precum hidroclorotiazida), se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmatiche ale sodiului.

Neuropatie optică și periferică

La pacienții tratați cu linezolid au fost raportate atât cazuri de neuropatie periferică, cât și de neuropatie optică și nevrită optică, progresive, uneori, până la pierderea vederii; aceste raportări s-au înregistrat, mai ales, la pacienții tratați pe o perioadă de timp mai lungă decât durata maximă recomandată, de 28 de zile.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele de tulburare de vedere, de exemplu, modificări ale acuității vizuale, modificări ale percepției culorilor, vedere încețoșată sau defect de câmp vizual. În aceste cazuri, se recomandă evaluare de urgență și, dacă este necesar, consult oftalmologic. La pacienții tratați cu linezolid o perioadă de timp mai lungă decât durata recomandată a tratamentului, de 28 de zile, funcția aparatului vizual trebuie monitorizată regulat.

Dacă apare neuropatie periferică sau optică, beneficiul continuării tratamentului cu linezolid trebuie evaluat în funcție de potențialele riscuri.

Pacienții care utilizează sau au utilizat recent tratament antimicobacterian împotriva tuberculozei, concomitent cu administrarea de linezolid, pot prezenta un risc crescut de apariție a neuropatiilor.

Convulsii

La pacienții tratați cu linezolid au fost raportate convulsii. În majoritatea cazurilor au fost raportate antecedente de crize convulsive sau factori de risc pentru apariția crizelor convulsive. Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicul curant dacă au avut antecedente de crize convulsive.

Inhibitori ai monoaminoxidazei

Linezolid este un inhibitor reversibil și neselectiv al monoaminoxidazei (MAO); cu toate acestea, la dozele terapeutice utilizate în terapia antibacteriană, nu are efecte antidepresive. Există date limitate provenite din studii clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță, conform cărora administrarea de linezolid la pacienți cu boli preexistente și/sau tratament concomitent ar putea să constituie un risc din cauza inhibării MAO. Prin urmare, administrarea de linezolid nu se recomandă în aceste situații, decât dacă sunt posibile condiții de supraveghere atentă și monitorizare a pacienților (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizare împreună cu alimente bogate în tiramină

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

Suprainfecții

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 suprainfecția apare în timpul tratamentului, trebuie instituite măsuri terapeutice adecvate.

Grupe speciale de pacienți

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

Linezolid trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă și numai dacă beneficiul anticipat al tratamentului depășește riscul teoretic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Afectarea fertilității

Linezolid scade în mod reversibil fertilitatea și induce o morfologie anormală a spermatozoizilor la masculii de șobolan adult, la niveluri de expunere aproximativ egale cu cele estimate la om; nu sunt cunoscute posibilele efecte ale linezolidului asupra aparatului reproducător masculin uman (vezi pct. 5.3).

Studii clinice

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

În studiile clinice controlate nu au fost incluși pacienți cu leziuni diabetice ale membrelor inferioare, escare de decubit sau leziuni ischemice, arsuri severe sau gangrenă. Prin urmare, datele privind utilizarea de linezolid la acești pacienți sunt limitate.

Excipienți

Glucoză

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

Sodiu

Fiecare ml de soluție conține, de asemenea, 0,38 mg sodiu (114 mg/300 ml), echivalent cu 0,02% din doza maximă zilnică recomandată (DRZ) de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Linezolid soluție perfuzabilă poate fi pregătit suplimentar pentru administrare cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 4.2, 6.2 și 6.6), iar acest lucru trebuie luat în considerare, cu referire la cantitatea totală

de sodiu din toate sursele, care va fi administrată pacienților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai monoaminoxidazei

Linezolid este un inhibitor reversibil și neselectiv al monoaminoxidazei (MAO). Există date foarte limitate provenind din studii clinice de interacțiune medicamentoasă și de siguranță a linezolidului atunci când este administrat concomitent cu medicamente pe care ar putea să le pună în pericol din cauza inhibiției MAO, la pacienți. Prin urmare, administrarea de linezolid în aceste situații este recomandată numai dacă este posibilă urmărirea atentă a evoluției pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni potențiale care produc creșterea tensiunii arteriale

Studiile clinice la voluntari sănătoși, normotensivi, au arătat că linezolid determină accentuarea creșterii tensiunii arteriale provocată de pseudoefedrină și clorhidrat de fenilpropanolamină. Administrarea concomitentă de linezolid cu pseudoefedrină sau fenilpropanolamină a avut ca rezultat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice cu 30-40 mmHg, comparativ cu creșterea cu 11-15 mmHg înregistrată după administrarea de linezolid în monoterapie, cu 14-18 mmHg înregistrată după administrarea de pseudoefedrină sau fenilpropanolamină în monoterapie sau cu 8-11 mmHg după administrarea de placebo. Nu au fost efectuate studii similare la pacienții hipertensivi. Se recomandă ca, atunci când sunt administrate concomitent cu linezolid, dozele medicamentelor cu acțiune vasopresoare, incluzând medicamentele dopaminergice, să fie crescute treptate, pentru a se obține valoarea dorită a tensiunii arteriale.

Interacțiuni potențiale de natură serotoninergică

Posibila interacțiune medicamentoasă cu dextrometorfan a fost studiată la voluntari sănătoși. Subiecților li s-a administrat dextrometorfan (două doze a 20 de mg, administrate la interval de 4 ore) cu sau fără linezolid. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat linezolid și dextrometorfan nu au fost observate semne ale sindromului serotoninergic (confuzie, delir, neliniște, tremor, eritem facial tranzitoriu, diaforeză, febră).

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

În practica clinică au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic în timpul administrării de linezolid concomitent cu medicamente serotoninergice, inclusiv antidepresive precum inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și opioidele. Prin urmare, chiar dacă administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3), abordarea terapeutică corespunzătoare a pacienților pentru care tratamentul simultan cu linezolid și medicamente serotoninergice este esențială, este prezentată la pct. 4.4.

Utilizarea împreună cu mâncăruri bogate în tiramină

La pacienții care au utilizat linezolid și tiramină în doză mai mică de 100 mg, nu a fost observat un răspuns presor semnificativ. Această observație indică că este suficient să se evite ingerarea unor cantități excesive de alimente și băuturi cu conținut crescut de tiramină (de exemplu, brânză fermentată, extracte din drojdie, băuturi alcoolice nedistilate și produse fermentate din soia, cum este sosul de soia).

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Linezolid 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). Similar, linezolid nu are acțiune inductoare asupra izoenzimelor citocromului P450 la șobolani. Prin urmare, pentru linezolid nu sunt presupuse interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul CYP450.

Rifampicină

Efectul administrării rifampicinei asupra profilului farmacocinetic al linezolidului a fost studiat la 16

voluntari adulți, de sex masculin, cărora li s-a administrat linezolid 600 mg de 2 ori pe zi, timp de 2,5 zile, în monoterapie sau în asociere cu rifampicină 600 mg o dată pe zi, timp de 8 zile. Rifampicina a determinat scăderea C_{max} și ASC a linezolidului cu o valoare medie de 21% [Î 90%, 15, 27], respectiv 32% [Î 90%, 27, 37]. Nu se cunosc mecanismul și semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Warfarină

Atunci când warfarina a fost asociată tratamentului cu linezolid, a determinat, la starea de echilibru, o scădere cu 10% a mediei valorilor maxime a INR și cu 5% a ASC a INR. Datele obținute de la pacienții cărora li s-a administrat concomitent warfarină și linezolid nu sunt suficiente pentru a putea stabili semnificația clinică a acestor observații, dacă aceasta există.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

Deoarece datele obținute din studiile efectuate la animale sugerează că linezolid și metaboliții acestuia pot fi excretați în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă înaintea și în timpul administrării.

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale, linezolid a cauzat o reducere a fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției amețelilor sau a simptomelor de tulburare vizuală (descrise la pct. 4.4 și 4.8) în timpul tratamentului cu linezolid și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje, dacă apar oricare din aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă o listă de reacții adverse cu frecvența bazată pe datele privind toate tipurile de cauzalitate, obținute din studiile clinice în care au fost incluși mai mult de 6000 de pacienți adulți, care au fost tratați timp de până la 28 de zile cu dozele recomandate de linezolid.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost diaree (8,9%), greață (6,9%), vărsături (4,3%) și cefalee (4,2%).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în urma administrării medicamentului și care au dus la întreruperea tratamentului, au fost: cefalee, diaree, greață și vărsături. Aproximativ 3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul deoarece au prezentat reacții adverse legate de administrarea medicamentului.

Alte reacții adverse raportate după punerea pe piață sunt incluse în tabel, în categoria "cu frecvență necunoscută", deoarece frecvența reală nu poate fi estimată din datele disponibile.

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu linezolid, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ 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).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	candidoză, candidoză orală, candidoză vaginală, infecții fungice	colită asociată administrării de antibiotice, inclusiv colită pseudomembranoasă*, vaginită		
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie*, anemie*†	pancitopenie*, leucopenie*, neutropenie, eozinofilie	anemie sideroblastică*	mielosupresie*
Tulburări ale sistemului imunitar			anafilaxie	
Tulburări metabolice și de nutriție		hiponatremie	acidoză lactică*	
Tulburări psihice	insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, disgeuzie (gust metalic), amețeli	convulsii*, neuropatie periferică*, hipoestezie, parestezie		sindrom serotoninergic**
Tulburări oculare		neuropatie optică*, vedere încețoșată*	defecte de câmp vizual*	nevrită optică*, pierdere a vederii*, modificări ale acuității vizuale*, modificări de percepție a culorilor*
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus		
Tulburări cardiace		aritmie (tahicardie)		
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială	accidente ischemice tranzitorii, flebită, tromboflebită		
Tulburări gastrointestinale	diaree, greață, vărsături, durere abdominală localizată sau generalizată, constipație, dispepsie	pancreatită, gastrită, distensie abdominală, xerostomie, glosită, scaun moale, stomatită, modificări de culoare sau afectare a limbii	modificare superficială de culoare a smalțului dentar	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hepatobiliare	valori modificate ale testelor funcției hepatice, creștere a valorilor AST, ALT sau a fosfatazei alcaline	creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, erupții cutanate tranzitorii	angioedem, urticarie, dermatită buloasă, dermatită, diaforeză	necroliză epidermică toxică#, sindrom Stevens–Johnson#, vasculită de hipersensibilitate	alopecie
Tulburări renale și ale căilor urinare	valori crescute ale azotului ureic în sânge	insuficiență renală, poliurie, creștere a valorilor creatininei		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		afecțiuni vulvovaginale		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră, durere localizată	frisoane, fatigabilitate, durere la locul de injectare, polidipsie		
Investigații diagnostice	<u>Biochimice</u> Creștere a concentrațiilor plasmatice ale LDH, creatinkinazei, lipazei, amilazei sau glicemiei postprandiale. Scădere a concentrațiilor plasmatice ale proteinelor totale, albuminei, sodiului sau calciului. Creștere sau scădere a concentrațiilor plasmatice ale	<u>Biochimice</u> Creștere a concentrațiilor plasmatice ale sodiului sau calciului. Scădere a glicemiei postprandiale . Creștere sau scădere a cloremiei.		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	potasiului sau bicarbonatului. <u>Hematologice</u> Creștere a numărului de neutrofile sau eozinofile. Scădere a concentrației hemoglobinei, hematocritului sau a numărului de hematii. Creștere sau scădere a numărului trombocitelor sau leucocitelor.	<u>Hematologice</u> Creștere a numărului de reticulocite. Scădere a numărului de neutrofile.		

* Vezi pct. 4.4

** Vezi pct. 4.3 și 4.5

Frecvența reacțiilor adverse este estimată folosind „Regula celor trei”

† Vezi mai jos

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

† În studiile clinice controlate în care linezolid a fost administrat pe o perioadă de până la 28 de zile, anemia a fost raportată la 2,0% dintre pacienți. Într-un program tip “compassionate use” la pacienții cu infecții care pun în pericol viața și co-morbidități preexistente, a apărut anemie în urma administrării de linezolid pe o perioadă ≤ cu 28 de zile la un procent al pacienților de 2,5% (33/1326), comparativ cu 12,3% (53/430) atunci când durata tratamentului a depășit 28 de zile. Procentul cazurilor în care anemia gravă a fost raportată ca fiind determinată de tratament și care a necesitat transfuzii sanguine a fost de 9% (3/33) la pacienții tratați pe o perioadă ≤ cu 28 de zile, comparativ cu 15% (8/53) la cei tratați pe o perioadă mai mare de 28 de zile.

Copii și adolescenți

Datele privind siguranța, provenite din studiile clinice efectuate cu implicarea a peste 500 de copii și adolescenți (de la naștere până la vârsta de 17 ani), nu indică faptul că profilul de siguranță al linezolidului diferă la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot specific.

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. Cu toate acestea, următoarele informații s-ar putea dovedi utile:

Se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale, împreună cu menținerea filtrării glomerulare. Aproximativ 30% din doza de linezolid este eliminată în decursul a 3 ore de hemodializă, însă nu există date disponibile cu privire la eliminarea linezolidului prin dializă peritoneală sau hemoperfuzie. De asemenea, cei doi metaboliți principali ai linezolidului sunt eliminați într-o anumită proporție 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 ataxie, 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: Antibiotice pentru uz sistemic, alte antibiotice.

Cod ATC: J01XX08

Proprietăți generale

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

In vitro, efectul postantibiotic (EPA) al linezolidului asupra *Staphylococcus aureus* a fost de aproximativ 2 ore. Atunci când a fost măsurat pe modele animale, EPA *in vivo* a fost de 3,6 ore și 3,9 ore pentru *Staphylococcus aureus* și, respectiv, pentru *Streptococcus pneumoniae*. În cadrul studiilor efectuate la animale, cel mai important parametru farmacodinamic pentru eficacitatea linezolidului a fost durata de timp în care concentrația plasmatică a fost menținută peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a microorganismului care a produs infecția.

Valori critice

Valorile critice pentru CMI stabilite de Comitetului European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Valori critice pentru CMI, clinice, ale linezolid, conform EUCAST (2022-01-01, v.12.0)

	Sensibil	Rezistent
<i>Bacillus spp.</i> cu excepția <i>B. anthracis</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	>4 mg/l

<i>Streptococcus</i> de grup A, B, C și G*	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
Valorile critice care nu depind de specie	≤ 2 mg/l	>2 mg/l

*Izolatele rezistente sunt rare sau nu au fost încă raportate. Identificarea și rezultatul testelor de sensibilitate antimicrobiană la oricare aceste izolate trebuie confirmate iar izolatul trimis unui laborator de referință.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale privind rezistența, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va cere sfatul experților asupra prevalenței locale a rezistenței, în cazul în care utilitatea unui medicament antibacterian, în unele tipuri de infecții, este îndoielnică.

Categoria
<u>Microorganismele sensibile</u>
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Stafilococi coagulazo-negativi
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococi de grup C
Streptococi de grup G
Microorganismele anaerobe Gram-pozitiv
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
Specii de <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Microorganismele rezistente</u>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Specii de <i>Neisseria</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Specii de <i>Pseudomonas</i>

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

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

Rezistența

Rezistența încrucișată

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

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

Similar altor antibiotice, administrarea de linezolid la pacienții cu infecții greu de tratat și/sau pentru perioade îndelungate, a determinat scăderea sensibilității. Rezistența la linezolid a fost raportată în cazul enterococilor, Stafilococului auriu și stafilococilor coagulazo-negativi. Aceasta a fost, în general, asociată cu tratamentul de lungă durată, prezența materialelor protetice sau a abceselor nedrenate. În cazul în care sunt detectate tulpini microbiene rezistente la antibiotice în spital, este important să se pună accent pe politica internă privind controlul infecțiilor.

Informații din studiile clinice

Studii efectuate la copii și adolescenți:

Într-un studiu deschis, efectuat la copii de la naștere până la vârsta de 11 ani, a fost comparată eficacitatea linezolidului (10 mg/kg administrat la 8 ore) cu cea a vancomicinei (10-15 mg/kg administrată la 6-24 ore) pentru tratarea infecțiilor determinate de bacterii Gram-pozitiv rezistente, suspectate sau evidențiate (inclusiv pneumonie nosocomială, infecții complicate ale tegumentelor și țesuturilor moi, bacteriemie asociată utilizării cateterului, bacteriemie din cauze necunoscute și alte infecții). Rata clinică de vindecare la populația evaluată a fost 89,3% (134/150) pentru linezolid, respectiv 84,5% (60/71) pentru vancomicină (ÎI 95%: -4,9;14,6).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Linezolid conține în principal (s)-linezolid, compusul biologic activ care este metabolizat la derivați inactivi.

Absorbție

Linezolid este absorbit rapid și complet după administrare orală. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută orală a linezolidului (după administrare orală și intravenoasă, conform unui studiu încrucișat) este completă (aproximativ 100%). Absorbția nu este influențată de prezența alimentelor, iar absorbția suspensiei orale este similară cu cea obținută în urma administrării unui comprimat filmat.

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

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

Distribuție

La starea de echilibru, volumul de distribuție este în medie de 40-50 litri la adulții sănătoși, echivalent cu apa totală din organism. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 31 % și nu este dependentă de concentrație.

Concentrațiile de linezolid în diverse lichide ale organismului au fost determinate după administrarea de doze repetate, în cadrul studiilor efectuate la un număr limitat de voluntari. Raportul concentrațiilor de linezolid în salivă și în secreția glandelor sudoripare față de concentrația plasmatică a fost de 1,2:1,0, respectiv 0,55:1,0. Raportul dintre concentrațiile maxime la starea de echilibru 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 restrâns, efectuat la subiecți cu șunt ventriculo-peritoneal și meninge în principal neinflamat, după administrarea de doze repetate, raportul concentrațiilor maxime de linezolid în lichidul cefalorahidian și în plasmă a fost de 0,7:1,0.

Metabolizare

Linezolid este metabolizat majoritar prin oxidarea inelului morfolinic, ducând în principal la formarea a 2 derivați inactivi de acid carboxilic cu ciclul deschis: acidul aminoetoxicetic (PNU- 142300) și hidroxietil-glicina (PNU-142586). Hidroxietil-glicina (PNU-142586) reprezintă metabolitul principal

la om și se consideră că se formează printr-un proces neenzimatic. Acidul aminoetoxi-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 insuficiență renală ușoară până la moderată, linezolid, la starea de echilibru, se excretă în principal prin urină sub formă de PNU-142586 (40%), nemodificat (30%) și ca PNU-142300 (10%). Practic, nu se găsesc urme de linezolid nemetabolizat în materiile fecale, în timp ce aproximativ 6%, respectiv 3% din fiecare doză apare sub formă de PNU-142586, respectiv PNU-142300. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al linezolidului este, în medie, 5-7 ore.

Clearance-ul non-renal reprezintă aproximativ 65% din clearance-ul total al linezolidului. Se observă un grad ușor de nelinearitate a clearance-ului linezolidului în condițiile creșterii dozelor. Aceasta pare să se datoreze unui clearance renal și non-renal mai redus 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, s-a observat o creștere de 7-8 ori a concentrațiilor plasmatice a celor doi metaboliți primari ai linezolidului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min). Cu toate acestea, nu a fost înregistrată o creștere a ariei de sub curba (ASC) concentrației plasmatice în funcție de timp a medicamentului ca atare. Deși prin hemodializă sunt îndepărtați, într-o oarecare măsură, metaboliții principali ai linezolidului, după administrarea unei doze unice de 600 mg, concentrațiile plasmatice ale acestora au fost destul de mari după dializă, comparativ cu cele observate la pacienți cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

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

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

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

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani): Nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea linezolidului la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), prin urmare, nu se recomandă administrarea de linezolid la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2). Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili doza sigură și efecace. Studiile de farmacocinetică arată că după administrare de doze unice sau repetate la copii (cu vârste cuprinse între o săptămână și 12 ani), clearance-ul plasmatic al linezolidului (pe baza greutateii corporale exprimată în kg) a fost mai mare la copii decât la adulți, însă a scăzut odată cu creșterea vârstei.

La copiii cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 12 ani, administrarea unei doze zilnice de 10 mg/kg la fiecare 8 ore 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

greutății corporale exprimată în kg) crește rapid în prima săptămână de viață. Prin urmare, nou-născuții cărora li se administrează zilnic 10 mg/kg la fiecare 8 ore au cea mai mare expunere în prima zi de viață. Cu toate acestea, în timpul primei săptămâni de viață nu se estimează acumularea excesivă pentru această schemă de administrare, deoarece clearance-ul crește rapid în această perioadă.

La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), profilul farmacocinetic al linezolidului este similar cu cel observat la adulți, în cazul administrării dozei de 600 mg. Prin urmare, adolescenții cărora li se administrează zilnic 600 mg la fiecare 12 ore vor avea o expunere similară cu cea observată la adulții care primesc aceeași doză.

La copii și adolescenți cu șunt ventriculo-peritoneal cărora li s-a administrat linezolid 10 mg/kg la 12 ore sau la 8 ore, au fost observate concentrații variabile ale linezolidului în LCR în urma administrării fie a unei doze unice, fie a dozelor repetate. Nu s-a reușit atingerea sau menținerea concentrațiilor terapeutice în LCR. Prin urmare, nu se recomandă administrarea de linezolid la copii și adolescenți pentru tratamentul empiric al infecțiilor SNC.

Vârstnici: Farmacocinetica linezolidului nu este modificată semnificativ la pacienții vârstnici, cu vârsta de 65 de ani sau mai mult.

Femei: Femeile prezintă un volum de distribuție puțin mai mic comparativ cu bărbații iar clearance-ul plasmatic mediu este scăzut cu aproximativ 20% atunci când este raportat la greutate. Concentrațiile plasmatică sunt mai mari la femei și pot fi parțial atribuite diferențelor de greutate corporală. Cu toate acestea, deoarece timpul mediu de înjumătățire plasmatică a linezolidului nu diferă semnificativ la bărbați față de femei, nu se așteaptă la femei o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatică peste cele cunoscute ca fiind bine tolerate și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Linezolid scade fertilitatea și capacitatea de reproducere la șobolanii masculi, la nivele de expunere aproximativ egale cu cele la om. La animalele aflate la maturitate sexuală, aceste efecte au fost reversibile. Cu toate acestea, efectele nu au fost reversibile în cazul animalelor tinere tratate cu linezolid pe aproape toată durata maturizării sexuale. Au fost observate morfologia anormală a spermatozoizilor, hipertrofia celulelor epiteliale precum și hiperplazia epididimului testiculelor șobolanilor masculi adulți. Se pare că linezolidul afectează maturarea spermatozoizilor de șobolan. Administrarea suplimentară de testosteron nu a influențat efectele linezolidului asupra potențialului fertil. La câinii tratați timp de o lună nu a fost observată hipertrofia epididimului, deși au fost vizibile modificări ale greutății prostatei, testiculelor și ale epididimului.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șoareci și șobolani nu au demonstrat efecte teratogene la niveluri de expunere de 4 ori mai mari sau, respectiv, echivalente cu cele la om. Aceleași concentrații de linezolid au provocat toxicitate maternă la șoareci și au fost corelate cu creșterea ratei mortalității embrionare inclusiv pierderea tuturor puilor fătați recent, greutate mică a fetușilor și accentuare a predispoziției genetice normale a variațiilor sternale la urmașii de șoarece. La șobolani, a fost observată o ușoară toxicitate maternă la niveluri de expunere inferioare celor terapeutice. La șobolani a fost observată toxicitate fetală ușoară, manifestată prin greutate mică la naștere, osificare redusă a sternului, scădere a ratei de supraviețuire a puilor și întârzieri ușoare ale creșterii. La împerechere, acești pui au prezentat, în mod dependent de doză, o creștere a ratei avorturilor, ceea ce corespunde cu scăderea fertilității. La iepure, greutatea mică la naștere a apărut doar în prezența toxicității materne (semne clinice, reducerea ratei creșterii greutății corporale și a consumului de hrană) la niveluri de expunere de 0,06 ori mai mici față de dozele terapeutice la om, calculat pe baza ASC. Este cunoscută sensibilitatea speciei la efectul antibioticelor.

La șobolan, linezolid și metaboliții săi sunt excretați în lapte, concentrațiile măsurate fiind mai mari decât cele înregistrate în plasmă.

Linezolid produce mielosupresie reversibilă la șobolan și câine.

După administrarea de linezolid pe cale orală timp de 6 luni la șobolan, a fost observată degenerare axonală ireversibilă a nervului sciatic, ușoară până la moderată, la doza de 80 mg/kg și zi. A fost observat, de asemenea, un grad minim de degenerare a nervului sciatic la un mascul care a primit această doză, în urma disecției efectuate după 3 luni. A fost efectuată evaluarea morfopatologică atentă a țesuturilor perfuzate fixate, pentru a decela degenerescența nervului optic. După 6 luni de administrare, la 2 din 3 șobolani masculi a fost observată degenerescența ușoară până la moderată a nervului optic, dar relația directă cu administrarea medicamentului a fost nesigură datorită caracterului recent al observației și distribuției asimetrice a rezultatelor. Din punct de vedere microscopic degenerescența nervului optic observată a fost asemănătoare cu degenerescența spontană, unilaterală a nervului optic, observată la șobolani maturi și poate fi o accentuare a unei modificări obișnuite de fond.

Datele preclinice, bazate pe studii convenționale de toxicitate la doze repetate și genotoxicitate, nu au evidențiat niciun risc particular pentru om în afară de 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
Citrat de sodiu
Acid citric
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Aditivii nu trebuie adăugați în această soluție. Dacă linezolid trebuie administrat simultan cu alte medicamente, fiecare medicament trebuie administrat separat, ținând cont de instrucțiunile proprii de utilizare. De asemenea, dacă se folosește aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea secvențială a mai multor medicamente, linia trebuie spălată, înainte și după administrarea de linezolid, cu o soluție perfuzabilă compatibilă (vezi pct. 6.6).

Linezolid se cunoaște a fi incompatibil din punct de vedere fizic cu următorii compuși: amfotericină B, clorhidrat de clorpromazină, diazepam, izetionat de pentamidină, lactobionat de eritromicină, fenitoină sodică și sulfametoxazol/trimetoprim. În plus, este incompatibil din punct de vedere chimic cu ceftriaxona sodică.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere: 3 ani.

A fost demonstrată stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării timp de 24 de ore la 2-8°C și 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, exceptând situațiile în care metoda de deschidere exclude riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

Pungi **freeflex**: A se păstra în ambalajul original (folie protectoare și cutie) până în momentul utilizării, pentru a fi protejat de lumină.

Flacoane KabiPac: A se păstra în ambalajul original până în momentul utilizării, pentru a fi protejat de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Linezolid Kabi 2 mg/ml soluție perfuzabilă este ambalat în:

Pungă de perfuzie **freeflex** de unică folosință, gata de utilizare, care nu conține latex, din folii de poliolefine multistratificate, sigilată în interiorul unui înveliș protector din folie laminată (strat de aluminiu și poliester/polipropilenă).

sau

Flacon din polietilenă de joasă densitate (KabiPac), închis cu un dop prevăzut cu un disc de cauciuc care permite inserția acului.

Fiecare pungă sau flacon conține 300 ml soluție.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu pungi din poliolefine (**freeflex**): 10, 30 sau 50 de pungi pentru perfuzie.

Cutie cu flacoane din polietilenă (KabiPac): 10, 30 sau 50 flacoane (ambalate individual într-o cutie).

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Numai pentru o singură utilizare.

Pentru pungile **freeflex**:

Înlăturați folia protectoare doar înainte de utilizare, apoi verificați prin presarea fermă a pungii dacă există scurgeri nedetectabile. Nu utilizați dacă punga prezintă scurgeri, deoarece este posibil ca soluția să nu mai fie sterilă. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare și se vor utiliza doar soluțiile limpezi, fără particule vizibile. Nu utilizați aceste pungi conectate în serie. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată. Nu există condiții speciale pentru eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

A nu se reutiliza pungile parțial consumate.

Pentru flacoanele KabiPac:

Scoateți flaconul din ambalajul original doar înainte de utilizare. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare și se vor utiliza doar soluțiile limpezi, fără particule vizibile. Nu utilizați aceste flacoane conectate în serie. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată. Nu există condiții speciale pentru eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

A nu se reutiliza flacoanele parțial consumate.

Linezolid Kabi 2 mg/ml soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții:

- glucoză 50 mg/ml (5%) soluție perfuzabilă,
- clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă,
- soluție injectabilă Ringer-lactat (soluție injectabilă Hartmann).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15234/2023/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023