

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Linezolid Teva Italia 2 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di linezolid.

Ogni sacca da 300 ml di soluzione per infusione contiene 600 mg di linezolid.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 45,7 mg (cioè 13,7 g/300 ml) di glucosio.

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,0165 mmol (0,38 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, priva di particelle visibili.

pH: 4,6-5,0

Osmolarità: 270-330 mOsmol/kg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Polmonite nosocomiale.

Polmonite acquisita in comunità.

Linezolid Teva Italia è indicato negli adulti per il trattamento della polmonite acquisita in comunità e della polmonite nosocomiale quando è accertato o si sospetta che siano causate da batteri Gram-positivi sensibili. Nel determinare se Linezolid Teva Italia rappresenti un trattamento appropriato, devono essere presi in considerazione i risultati degli esami microbiologici o le informazioni sulla prevalenza della resistenza agli agenti antibatterici dei batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1 per gli organismi appropriati).

Linezolid non è attivo contro le infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Qualora si documenti o si sospetti la presenza di patogeni Gram-negativi, deve essere contemporaneamente avviata una terapia specifica contro tali microrganismi.

Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (vedere paragrafo 4.4).

Linezolid Teva Italia è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli **solo** se opportuni test microbiologici hanno stabilito che l'infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili.

Linezolid non è attivo contro le infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli nei quali sia stata accertata o si sospetti la presenza di una co-infezione con organismi Gram-negativi, solo se non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafo 4.4). In queste circostanze deve essere avviato un trattamento concomitante contro gli organismi Gram-negativi.

Il trattamento con linezolid deve essere iniziato esclusivamente in ambiente ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista qualificato, come un microbiologo o un infettivologo.

**Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.**

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Linezolid Teva Italia 2 mg/ml soluzione per infusione può essere usato come terapia iniziale. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono passare successivamente alla presentazione orale, se clinicamente indicato. In tali circostanze non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, poichè la biodisponibilità per via orale del linezolid è di circa il 100%.

**Dosaggio raccomandato e durata del trattamento negli adulti:** La durata del trattamento dipende dall'agente patogeno, dalle sede dell'infezione e dalla sua gravità, nonché dalla risposta clinica del paziente.

Le raccomandazioni seguenti in merito alla durata della terapia riflettono quelle adottate negli studi clinici. Regimi di trattamento più brevi possono essere adatti per alcuni tipi di infezione, ma non sono stati valutati negli studi clinici.

La durata massima del trattamento è di 28 giorni. La sicurezza e l'efficacia di linezolid somministrato per periodi superiori a 28 giorni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Non sono richiesti incrementi di dosaggio nè aumenti della durata del trattamento per le infezioni associate a batteriemia concomitante.

La dose raccomandata per la soluzione per infusione è la seguente:

Infezioni	Dosaggio	Durata del trattamento
Polmonite nosocomiale	600 mg due volte al giorno	10-14 Giorni consecutivi
Polmonite acquisita in comunità	600 mg due volte al giorno	10-14 Giorni consecutivi
Infezioni complicate della cute e dei	600 mg due volte al	10-14 Giorni

tessuti molli	giorno	consecutivi
---------------	--------	-------------

**Popolazione pediatrica:** Non sono disponibili dati sufficienti sulla sicurezza e l'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (<18 anni di età) per poter stabilire delle raccomandazioni riguardanti la posologia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Pertanto, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, l'uso di linezolid in questa fascia di età non è raccomandato.

**Pazienti anziani:** Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

**Pazienti con danno renale:** Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

**Pazienti con grave insufficienza renale (cioè clearance della creatinina ( $CL_{CR}$ )  $\leq 30$  ml/min):** Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio. Poiché la rilevanza clinica di esposizioni maggiori (fino a 10 volte) ai due metaboliti primari del linezolid in pazienti con insufficienza renale grave non è nota, il linezolid deve essere usato con particolare cautela in questi pazienti e solo se il beneficio atteso è considerato superiore al rischio teorico.

Considerando che circa il 30% di una dose di linezolid viene rimosso nel corso di 3 ore di emodialisi, il linezolid deve essere somministrato dopo la dialisi nei pazienti sottoposti a tale trattamento. I metaboliti primari del linezolid vengono rimossi in una certa misura dall'emodialisi, ma le concentrazioni di questi metaboliti rimangono considerevolmente più elevate dopo la dialisi rispetto a quelle osservate nei pazienti con funzionalità renale normale o insufficienza renale da lieve a moderata.

Pertanto, il linezolid deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con grave insufficienza renale sottoposti a dialisi e solo se il beneficio previsto supera il rischio teorico.

Ad oggi, non vi è esperienza con la somministrazione di linezolid in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o a trattamenti alternativi per l'insufficienza renale (diversi dall'emodialisi).

**Pazienti con compromissione epatica:** Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio. Tuttavia, essendo i dati clinici limitati, si raccomanda di usare linezolid in tali pazienti solo se il beneficio atteso è considerato superiore al rischio teorico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

**Modo di somministrazione:** Il dosaggio raccomandato di linezolid deve essere somministrato per via endovenosa due volte al giorno.

Via di somministrazione: Uso endovenoso.

La soluzione per infusione deve essere somministrata nell'arco di un periodo compreso tra 30 e 120 minuti.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al linezolid o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il linezolid non deve essere usato in pazienti che assumono medicinali che inibiscono le monoammino-ossidasi A o B (ad es. fenelzina, isocarbossazide, selegilina, moclobemide) o entro due settimane dall'assunzione di tali medicinali.

A meno che siano disponibili strutture per una stretta osservazione del paziente e per il monitoraggio della pressione arteriosa, il linezolid non deve essere somministrato ai pazienti che presentano le seguenti condizioni cliniche di base o che assumono i seguenti tipi di farmaci concomitanti:

- Pazienti con ipertensione non controllata, feocromocitoma, carcinoide, tireotossicosi, depressione bipolare, disturbi schizoaffettivi, stati confusionali acuti.
- Pazienti che assumono uno qualsiasi dei seguenti medicinali: inibitori della ricaptazione della serotonina (vedere paragrafo 4.4), antidepressivi triciclici, agonisti per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>1</sub> (triptani), agenti simpaticomimetici con azione diretta e indiretta (inclusi i broncodilatatori adrenergici, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), agenti vasopressori (ad es. epinefrina, norepinefrina), agenti dopaminergici (ad es. dopamina, dobutamina), petidina o buspirone.

I dati sugli animali suggeriscono che linezolid ed i suoi metaboliti possono essere escreti nel latte materno e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante tutto il periodo di somministrazione (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Mielosoppressione*

Mielosoppressione (inclusa anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) è stata riportata in pazienti in trattamento con linezolid. Nei casi con esito noto, quando il linezolid è stato sospeso i parametri ematologici alterati si sono innalzati a livelli di pre-trattamento. Il rischio di questi effetti appare correlato alla durata del trattamento. I pazienti anziani trattati con linezolid possono essere esposti ad un rischio maggiore di discrasia ematica rispetto ai pazienti più giovani. La trombocitopenia può verificarsi più comunemente nei pazienti con grave insufficienza renale, dializzati o no. Pertanto, si raccomanda un accurato monitoraggio della conta degli elementi del sangue nei pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- preesistente anemia, granulocitopenia o trombocitopenia;
- pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono diminuire i livelli di emoglobina, deprimere le conte ematiche o influenzare negativamente la conta o la funzione piastrinica;
- grave insufficienza renale;
- in terapia di durata superiore a 10-14 giorni.

In questi pazienti il linezolid deve essere somministrato solo se è possibile attuare uno stretto monitoraggio dei livelli di emoglobina, ed effettuare la conta degli elementi del sangue e la conta delle piastrine.

Se durante la terapia con linezolid dovesse verificarsi una mielosoppressione significativa, il trattamento deve essere interrotto, a meno che non sia considerato assolutamente necessario proseguire la terapia, nel qual caso devono essere assicurati un intenso monitoraggio delle conte ematiche e l'implementazione di appropriate strategie terapeutiche.

Si raccomanda inoltre il monitoraggio settimanale completo della conta degli elementi del sangue (inclusi i livelli di emoglobina, piastrine e le conte leucocitarie totali e differenziate) nei pazienti che ricevono il linezolid, indipendentemente dai relativi valori basali.

Negli studi per uso compassionevole è stata riportata una maggiore incidenza di grave anemia nei pazienti trattati con linezolid per periodi superiori alla durata massima raccomandata pari a 28 giorni. Questi pazienti hanno richiesto più spesso l'impiego di trasfusioni del sangue. Casi di anemia con necessità di trasfusione ematica sono stati segnalati anche nel periodo successivo alla commercializzazione, con un'incidenza maggiore nei pazienti che hanno ricevuto la terapia con linezolid per periodi superiori a 28 giorni.

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati riportati anche casi di anemia sideroblastica. Nei pazienti con tempo di insorgenza della malattia noto, si è osservato che la maggior parte dei pazienti coinvolti aveva ricevuto la terapia con linezolid per periodi superiori a 28 giorni. La maggioranza dei pazienti si è ristabilita completamente o parzialmente in seguito all'interruzione del trattamento con linezolid, in presenza o meno di un trattamento specifico per l'anemia.

*Differenza nel tasso di mortalità riscontrato in uno studio clinico effettuato in pazienti con infezioni del torrente ematico catetere-correlate sostenute da batteri Gram-positivi*

In uno studio clinico condotto in aperto in pazienti gravemente compromessi con infezioni da catetere intravascolare è stato osservato un tasso di mortalità più elevato nei pazienti trattati con linezolid rispetto ai risultati ottenuti con vancomicina/dicloxacillina/oxacillina [78/363 (21,5%) contro 58/363 (16,0%)]. Il fattore principale che ha influenzato il tasso di mortalità è stata l'entità dell'infezione sostenuta da batteri Gram-positivi al basale. I tassi di mortalità sono apparsi simili nei pazienti con infezioni causate esclusivamente da microrganismi Gram-positivi (odds ratio 0,96; 95% intervallo di confidenza: 0,58-1,59), ma sono risultati significativamente più elevati ( $p=0,0162$ ) nel braccio di trattamento con linezolid nei pazienti che presentavano qualsiasi altro patogeno o nessun patogeno al basale (odds ratio 2,48; intervallo di confidenza al 95%: 1,38-4,46). La differenza maggiore è stata osservata durante il trattamento e nei 7 giorni successivi all'interruzione della terapia. Un numero superiore di pazienti nel braccio trattato con linezolid ha contratto infezioni da patogeni Gram-negativi nel corso dello studio ed è deceduto in seguito ad infezioni causate da patogeni Gram-negativi ed infezioni polimicrobiche. Pertanto, nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, il linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con accertata o sospetta co-infezione da microrganismi Gram-negativi solo se non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafo 4.1). In tali circostanze, deve essere avviato contemporaneamente un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

*Diarrea e colite associate all'uso di antibiotici*

L'uso di quasi tutti gli antibiotici, incluso il linezolid, è stato correlato alla comparsa di diarrea associata ad antibiotici e colite associata ad antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa e la diarrea associata a *Clostridium difficile*, la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. È importante pertanto considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo l'uso di linezolid. Se si sospetta o viene confermata diarrea associata ad antibiotici o colite associata ad antibiotici, il trattamento in corso con gli agenti antibatterici, incluso il linezolid, deve essere interrotto e devono essere instaurate adeguate misure terapeutiche. In questa situazione gli antiperistaltici sono controindicati.

### *Acidosi lattica*

Con l'uso di linezolid è stata riportata acidosi lattica. I pazienti che nel corso del trattamento con linezolid sviluppano segni e sintomi di acidosi metabolica, inclusi nausea o vomito ricorrenti, dolore addominale, un basso livello di bicarbonato o iperventilazione, devono ricevere immediate cure mediche. Se si verifica acidosi lattica, è necessario procedere alla valutazione dei benefici derivanti dalla continuazione della terapia con linezolid rispetto ai potenziali rischi connessi alla terapia.

### *Disfunzione mitocondriale*

Il linezolid inibisce la sintesi proteica mitocondriale. I possibili eventi avversi, come acidosi lattica, anemia e neuropatia (ottica e periferica), possono verificarsi proprio in conseguenza di tale inibizione; questi eventi sono più comuni quando il farmaco viene utilizzato per periodi superiori a 28 giorni.

### *Sindrome serotoninergica*

Sono state riportate segnalazioni spontanee di sindrome serotoninergica associata alla somministrazione concomitante di linezolid ed agenti serotoninergici, compresi gli antidepressivi della classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Pertanto la somministrazione concomitante di linezolid e agenti serotoninergici è controindicata (vedere paragrafo 4.3), eccetto nei casi in cui la somministrazione concomitante di linezolid ed agenti serotoninergici sia considerata essenziale. In tali casi i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per possibili segni e sintomi della sindrome serotoninergica, quali alterazioni della funzione cognitiva, iperpiressia, iperreflessia e mancanza di coordinazione. In presenza di questi segni e sintomi il medico deve valutare l'interruzione di uno o entrambi i trattamenti; se si interrompe il farmaco serotoninergico è possibile la comparsa di sintomi da sospensione.

### *Neuropatia periferica ed ottica*

Nei pazienti trattati con linezolid sono state riportate neuropatia periferica e ottica e neurite ottica, che talvolta progrediscono fino alla perdita della vista; queste segnalazioni sono state riscontrate principalmente in pazienti trattati per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni.

Tutti i pazienti devono essere avvertiti di segnalare qualsiasi sintomo di alterazione visiva, come variazioni dell'acuità visiva, alterazioni della visione dei colori, visione offuscata o difetti del campo visivo. In questi casi si raccomanda l'esecuzione di un tempestivo esame e, se necessario, un consulto presso un oculista. I pazienti che assumono Linezolid Teva Italia per periodi superiori ai 28 giorni raccomandati devono essere sottoposti a regolari controlli della funzionalità visiva.

In caso di insorgenza di neuropatia periferica o ottica, la prosecuzione della terapia con linezolid deve essere valutata considerando i potenziali rischi.

Sussiste un aumentato rischio di neuropatia nel caso in cui linezolid venga utilizzato in pazienti che stanno assumendo o hanno recentemente assunto farmaci antimicobatterici per il trattamento della tubercolosi.

### *Convulsioni*

In pazienti trattati con linezolid sono state segnalate convulsioni. La maggior parte di questi casi presentava un'anamnesi positiva per convulsioni o fattori di rischio per convulsioni. In presenza di anamnesi positiva per convulsioni, i pazienti devono essere avvisati di informare il proprio medico.

#### *Inibitori delle monoammino-ossidasi*

Il linezolid è un inibitore reversibile non selettivo delle monoammino-ossidasi (MAO); tuttavia, alle dosi usate per la terapia antibatterica, non esercita un effetto antidepressivo. Sono disponibili dati molto limitati sia per quanto riguarda gli studi di interazione farmacologica sia riguardo la sicurezza di linezolid somministrato a pazienti con condizioni cliniche di base e/o sottoposti a terapie farmacologiche concomitanti che potrebbero rappresentare un rischio per loro derivato dall'inibizione delle MAO. Pertanto, l'uso di linezolid non è raccomandato in queste circostanze, a meno che non sia possibile una stretta sorveglianza ed il monitoraggio del paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Uso con cibi ricchi di tiramina*

I pazienti devono essere avvertiti di evitare il largo consumo di alimenti con alto contenuto di tiramina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Superinfezioni*

Gli effetti della terapia con linezolid sulla normale flora batterica non sono stati valutati negli studi clinici.

L'uso di antibiotici può occasionalmente favorire la proliferazione di organismi non sensibili. Ad esempio, circa il 3% dei pazienti che ha ricevuto le dosi raccomandate di linezolid ha manifestato candidosi farmaco-correlata nel corso di studi clinici. In caso di comparsa di superinfezione durante la terapia, si dovranno adottare misure adeguate.

#### *Popolazioni speciali*

Linezolid deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con grave insufficienza renale e solo se il beneficio atteso è considerato superiore al rischio teorico (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Nei pazienti con grave insufficienza epatica si raccomanda di somministrare il linezolid solo quando il beneficio previsto supera il rischio teorico (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### *Compromissione della fertilità*

Il linezolid ha ridotto in modo reversibile la fertilità ed indotto anomalie morfologiche dello sperma nel ratto maschio adulto a livelli di esposizione approssimativamente equivalenti a quelli attesi nell'uomo; i possibili effetti del linezolid sul sistema riproduttivo maschile umano non sono noti (vedere paragrafo 5.3).

#### *Studi clinici*

La sicurezza e l'efficacia del linezolid somministrato per periodi superiori a 28 giorni non sono state stabilite.

Gli studi clinici controllati non hanno incluso pazienti con lesioni dovute a piede diabetico, piaghe da decubito o lesioni ischemiche, gravi ustioni o gangrena. Pertanto, l'esperienza con l'impiego di linezolid nel trattamento di queste condizioni è limitata.

#### *Eccipienti*

Ogni ml della soluzione contiene 45,7 mg (cioè 13.710,0 mg/300 ml) di glucosio. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito o altre condizioni associate ad intolleranza al glucosio. Ogni ml di soluzione contiene anche 0,38 mg (114,0 mg/300 ml) di sodio. Il contenuto di sodio deve essere tenuto in considerazione nel caso di pazienti che seguono una dieta a regime sodico controllato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Inibitori delle monoammino-ossidasi*

Il linezolid è un inibitore reversibile, non selettivo, delle monoammino-ossidasi (MAO). Sono disponibili dati molto limitati sia per quanto riguarda gli studi di interazione farmacologica sia riguardo la sicurezza di linezolid somministrato a pazienti trattati con farmaci concomitanti che potrebbero rappresentare un rischio derivato dall'inibizione delle MAO. Pertanto, l'uso di linezolid non è raccomandato in queste circostanze, a meno che non sia possibile una stretta sorveglianza ed il monitoraggio del paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Interazioni potenziali che producono innalzamenti della pressione arteriosa*

In volontari sani normotesi, linezolid ha potenziato l'aumento della pressione arteriosa causata da pseudoefedrina e fenilpropanolamina cloridrato. La somministrazione concomitante di linezolid con pseudoefedrina o fenilpropanolamina ha indotto aumenti medi della pressione arteriosa sistolica dell'ordine di 30-40 mmHg, rispetto ad aumenti pari a 11-15 mmHg registrati con linezolid da solo, 14-18 mmHg con pseudoefedrina o fenilpropanolamina da sole e 8-11 mmHg con placebo. Non sono stati effettuati studi analoghi nei soggetti ipertesi. Si raccomanda di titolare accuratamente il dosaggio dei farmaci con azione vasopressoria, inclusi gli agenti dopaminergici, per ottenere la risposta desiderata quando vengono somministrati in concomitanza con il linezolid.

##### *Potenziali interazioni serotoninergiche*

La potenziale interazione farmaco-farmaco con destrometorfano è stata studiata in volontari sani. I soggetti sono stati trattati con destrometorfano (due dosi da 20 mg somministrate con un intervallo di 4 ore) con o senza linezolid. Nei soggetti normali trattati con linezolid e destrometorfano non sono stati osservati effetti ascrivibili alla sindrome serotoninergica (confusione, delirio, irrequietezza, tremore, arrossamenti, diaforesi, iperpiressia).

Esperienza successiva alla commercializzazione: è stata riportata una segnalazione di un paziente che ha manifestato effetti simili a quelli della sindrome serotoninergica durante l'assunzione concomitante di linezolid e destrometorfano, che si sono risolti con la sospensione di entrambi i medicinali.

Nell'esperienza clinica con l'uso concomitante di linezolid ed agenti serotoninergici, inclusi gli antidepressivi della classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), sono



stati segnalati casi di sindrome serotoninergica. Pertanto, la somministrazione concomitante con questi farmaci rimane controindicata (vedere paragrafo 4.3), mentre la gestione dei pazienti per i quali il trattamento con linezolid ed agenti serotoninergici è essenziale viene descritta al paragrafo 4.4.

#### *Uso con alimenti ricchi di tiramina*

I soggetti trattati con linezolid e meno di 100 mg di tiramina non hanno evidenziato una risposta pressoria significativa. Questo indica che è sufficiente evitare l'assunzione di eccessive quantità di alimenti e bevande con un tenore elevato di tiramina (ad es. formaggio stagionato, estratti di lievito, bevande alcoliche non distillate e prodotti a base di soia fermentata, come la salsa di soia).

#### *Farmaci metabolizzati dal citocromo P450*

Il linezolid non viene metabolizzato in quantità rilevabili dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) e non inibisce alcuna delle isoforme clinicamente significative del CYP umano (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Analogamente, il linezolid non induce gli isoenzimi del P450 nei ratti. Pertanto, non sono attese interazioni farmacologiche indotte dal CYP450 con linezolid.

#### *Rifampicina*

L'effetto della rifampicina sulla farmacocinetica del linezolid è stato studiato in sedici volontari sani maschi adulti ai quali è stato somministrato linezolid 600 mg due volte al giorno per 2,5 giorni con e senza rifampicina 600 mg una volta al giorno per 8 giorni. La rifampicina ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC del linezolid rispettivamente del 21% in media [90% IC, 15, 27] e del 32% in media [90% IC, 27, 37]. Il meccanismo di questa interazione ed il suo significato clinico non sono noti.

#### *Warfarin*

Quando il warfarin è stato associato alla terapia con linezolid in condizioni di stato stazionario, è stata osservata una riduzione del 10% del valore medio massimo della INR (International Normalized Ratio o Rapporto Internazionale Normalizzato) durante la somministrazione, con una riduzione del 5% dell'AUC INR. I dati relativi ai pazienti trattati con warfarin e linezolid sono insufficienti per valutare il significato clinico, se presente, di questi riscontri.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del linezolid in donne gravide. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Esiste un rischio potenziale per l'uomo.

Linezolid non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario, cioè se il potenziale beneficio supera il rischio teorico.

### Allattamento

I dati sugli animali suggeriscono che il linezolid ed i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e per tutta la durata della somministrazione.

#### Fertilità

In studi sugli animali, linezolid ha causato una diminuzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3)

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Linezolid Teva Italia altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di insorgenza di capogiri o sintomi di compromissione visiva (come descritto nelle sezioni 4.4 e 4.8) durante la somministrazione di linezolid, e devono quindi essere avvisati di non guidare veicoli o utilizzare macchinari qualora compaia qualcuno di questi sintomi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella sottostante presenta un elenco di reazioni avverse al farmaco con frequenze basate sui dati, con qualsiasi rapporto di causalità, ottenuti da studi clinici che hanno arruolato più di 2.000 pazienti adulti che hanno ricevuto le dosi raccomandate di linezolid per un periodo fino a 28 giorni.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state diarrea (8,4%), cefalea (6,5%), nausea (6,3%) e vomito (4,0%).

Gli eventi avversi farmaco-correlati più comunemente riportati e che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati cefalea, diarrea, nausea e vomito. Circa il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa dell'insorgenza di un evento avverso correlato al farmaco.

Ulteriori reazioni avverse riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione sono inserite nella tabella con frequenza 'Non nota', in quanto la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con linezolid, classificati secondo le frequenze indicate di seguito: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).		
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Candidiasi, candidiasi orale, candidiasi vaginale, infezioni fungine
	Non comune	Vaginite
	Raro	Colite associata agli antibiotici, inclusa colite pseudomembranosa*
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Comune	Anemia*

<p>I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con linezolid, classificati secondo le frequenze indicate di seguito: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>), Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).</p>		
	Non comune	Leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia
	Raro	Pancitopenia*
	Non nota	Mielosoppressione*, anemia sideroblastica*
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non nota	Anafilassi
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Non comune	Iponatriemia
	Non nota	Acidosi lattica*
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Cefalea, alterazione del gusto (gusto metallico), capogiri
	Non comune	Convulsioni, ipoestesia, parestesia
	Non nota	Sindrome serotoninergica**, neuropatia periferica*
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Visione offuscata*
	Raro	Difetti del campo visivo*
	Non nota	Neuropatia ottica*, neurite ottica*, perdita della vista*, alterazioni dell'acutezza visiva*, alterazioni della visione dei colori*
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Non comune	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Non comune	Aritmia (tachicardia)
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Ipertensione
	Non comune	Attacchi ischemici transitori, flebite, tromboflebite

<p>I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con linezolid, classificati secondo le frequenze indicate di seguito: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>), Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).</p>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale generale o localizzato, costipazione, dispepsia
	Non comune	Pancreatite, gastrite, distensione addominale, bocca secca, glossite, feci liquide, stomatite, decolorazione o disturbi della lingua
	Raro	Alterazione del colore della superficie dei denti
<b>Patologie epatobiliari</b>	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica; aumento di AST, ALT o fosfatasi alcalina
	Non comune	Aumento della bilirubina totale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Prurito, eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria, dermatite, sudorazione
	Non nota	Eruzioni cutanee bollose simili a quelle descritte nella Sindrome di Stevens-Johnson e nella necrolisi epidermica tossica, angioedema, alopecia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Comune	Aumento dell'azoto ureico nel sangue
	Non comune	Insufficienza renale, aumento della creatinina, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Non comune	Disturbi vulvovaginali
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Febbre, dolore localizzato
	Non comune	Brividi, affaticamento, dolore nella sede di iniezione, aumento della sete
<b>Esami diagnostici</b>		

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con linezolid, classificati secondo le frequenze indicate di seguito: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).		
<b>Ematochimica</b>	Comune	Aumento di LDH, creatininasasi, lipasi, amilasi o glucosio non a digiuno Diminuzione di proteine totali, albumina, sodio o calcio Aumento o diminuzione di potassio o bicarbonato
	Non comune	Aumento di sodio o calcio Diminuzione del glucosio non a digiuno Aumento o diminuzione del cloruro
<b>Ematologia</b>	Comune	Aumento di neutrofili o eosinofili Diminuzione di emoglobina, ematocrito o conta dei globuli rossi Aumento o diminuzione delle piastrine o dei globuli bianchi
	Non comune	Aumento della conta dei reticolociti Diminuzione dei neutrofili

\* Vedere paragrafo 4.4

\*\* Vedere paragrafi 4.3 e 4.5

† Vedere informazioni sottostanti

Le seguenti reazioni avverse al linezolid sono state considerate serie in rari casi: dolore addominale localizzato, attacchi ischemici transitori ed ipertensione.

† Negli studi clinici controllati nei quali il linezolid è stato somministrato con durata di trattamento fino a 28 giorni, il 2% dei pazienti ha riportato anemia. In un programma per uso compassionevole in pazienti con infezioni pericolose per la vita e co-morbilità di base, la percentuale di pazienti che ha sviluppato anemia durante il trattamento con linezolid per  $\leq 28$  giorni è stata del 2,5% (33/1326) rispetto al 12,3% (53/430) con trattamento  $> 28$  giorni. La percentuale di casi in cui è stata segnalata anemia grave correlata al farmaco che ha richiesto una trasfusione ematica è stata pari al 9% (3/33) nei pazienti trattati per  $\leq 28$  giorni e del 15% (8/53) nei pazienti trattati per  $> 28$  giorni.

#### Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza provenienti da studi clinici condotti su oltre 500 pazienti pediatrici (dalla nascita fino a 17 anni di età) non indicano che il profilo di sicurezza di linezolid per i pazienti pediatrici sia diverso da quello per i pazienti adulti.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## 4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia, le seguenti informazioni possono rivelarsi utili:

Si consiglia un trattamento di supporto associato al mantenimento della filtrazione glomerulare. Circa il 30% di una dose di linezolid viene rimossa nel corso di 3 ore di emodialisi, ma non sono disponibili dati riguardo l'eliminazione del linezolid tramite dialisi peritoneale o emoperfusione. Anche i due metaboliti primari del linezolid vengono eliminati in una certa misura tramite emodialisi.

I segni di tossicità osservati nel ratto in seguito alla somministrazione di dosi di linezolid pari a 3.000 mg/kg/die sono stati diminuzione dell'attività e atassia, mentre i cani trattati con 2.000 mg/kg/die hanno manifestato vomito e tremore.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antibatterici.

Codice ATC: J 01 XX 08

#### ***Proprietà Generali***

##### Meccanismo di azione

Il linezolid è un agente antibatterico sintetico che appartiene ad una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Esibisce una attività *in vitro* contro i batteri aerobi Gram-positivi aerobici ed i microrganismi anaerobi. Il linezolid inibisce selettivamente la sintesi proteica batterica attraverso un meccanismo di azione peculiare. Specificamente, esso si lega ad un sito del ribosoma batterico (23S della subunità 50S) e previene la formazione di un complesso di inizio funzionale 70S, che costituisce una componente essenziale del processo di traduzione.

L'effetto post-antibiotico *in vitro* (PAE) del linezolid per lo *Staphylococcus aureus* è stato di circa 2 ore. Il PAE *in vivo* determinato in modelli animali è stato rispettivamente di 3,6 e 3,9 ore per lo *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pneumoniae*. Negli studi sugli animali, il parametro farmacodinamico chiave per valutare l'efficacia è stato il tempo nel corso del quale il livello plasmatico di linezolid superava la concentrazione minima inibente (MIC) del microrganismo infettante.

#### ***Breakpoints***

I breakpoint di sensibilità stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per stafilococchi ed enterococchi corrispondono a valori di MIC (Concentrazione Minima Inibente)  $\leq 4$  mg/L e quelli di resistenza a valori  $>4$  mg/L. Per gli

streptococchi (incluso *S. pneumoniae*) i breakpoint di sensibilità corrispondono a MIC  $\leq 2$  mg/L e quelli di resistenza a valori  $>4$  mg/L.

I breakpoint di sensibilità non specie-correlate corrispondono a valori di MIC  $\leq 2$  mg/L e quelli di resistenza a valori  $>4$  mg/L. I breakpoint non specie-correlati sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici e farmacodinamici e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC per le singole specie. Devono essere usati solo per i microrganismi ai quali non è stato assegnato uno specifico breakpoint e non per le specie in cui il test di sensibilità non è raccomandato.

### **Sensibilità**

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, ed è quindi auspicabile poter disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. All'occorrenza, si deve ricorrere alla consulenza di un esperto quando la prevalenza locale delle resistenze è tale da porre in dubbio l'effettiva utilità del farmaco, almeno in alcuni tipi di infezione.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Aerobi Gram-positivi:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Stafilococchi coagulasi-negativi <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptococchi del Gruppo C Streptococchi del Gruppo G
<b>Anaerobi Gram-positivi:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<b>Organismi resistenti</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i>

\*L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

Sebbene il linezolid abbia mostrato una certa attività *in vitro* contro *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumonia*, non è possibile dimostrare l'efficacia clinica a causa di dati insufficienti al riguardo.

### Resistenza crociata

Il meccanismo d'azione del linezolid differisce da quello di altre classi di antibiotici. Studi *in vitro* su isolati clinici (inclusi stafilococchi meticillino-resistenti, enterococchi vancomicina-resistenti e

streptococchi penicillino- ed eritromicino-resistenti) indicano che il linezolid è ugualmente attivo contro organismi che sono resistenti ad una o più classi di agenti antimicrobici.

La resistenza al linezolid è associata a mutazioni puntiformi a livello dell' rRNA 23S.

Come documentato con altri antibiotici, quando utilizzato in pazienti con infezioni difficili da trattare e/o per periodi di tempo prolungati, anche per il linezolid sono state osservate diminuzioni emergenti della sensibilità. E' stata riportata resistenza al linezolid negli enterococchi, nello *Staphylococcus aureus* e negli stafilococchi coagulasi negativi. Tale resistenza è stata generalmente associata a cicli di terapia prolungati e alla presenza di materiali protesici o ascessi non drenati. Quando si incontrano microrganismi antibiotico-resistenti in ambiente ospedaliero è importante implementare le pratiche cliniche di controllo dell'infezione.

### **Informazioni dagli studi clinici**

#### Studi nella popolazione pediatrica:

In uno studio in aperto, l'efficacia del linezolid (10 mg/kg q8h) è stata confrontata con quella della vancomicina (10-15 mg/kg q6-24h) nel trattamento delle infezioni causate da patogeni Gram-positivi con sospetta o accertata resistenza (incluse polmonite nosocomiale, infezioni complicate della cute e degli annessi cutanei, batteriemia catetero-correlata, batteriemia di origine sconosciuta ed altre infezioni), in bambini dalla nascita agli 11 anni di età. I tassi di guarigione clinica nella popolazione clinicamente valutabile sono stati pari all'89,3% (134/150) e all'84,5% (60/71) rispettivamente per linezolid e vancomicina (95%IC: -4,9, 14,6).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Linezolid Teva Italia contiene principalmente (S)-linezolid, che è biologicamente attivo e viene metabolizzato, originando derivati inattivi.

#### **Assorbimento**

Il linezolid viene rapidamente ed ampiamente assorbito dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 2 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta orale del linezolid (in uno studio crossover con somministrazione orale ed endovenosa) è completa (circa il 100%). L'assorbimento non viene influenzato in modo significativo dal cibo e l'assorbimento della sospensione orale è simile a quello ottenuto con le compresse rivestite con film.

Le  $C_{max}$  e  $C_{min}$  plasmatiche del linezolid (media e [DS]) allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa di 600 mg due volte al giorno sono risultate rispettivamente pari a 15,1 [2,5] mg/l e 3,68 [2,68] mg/l.

In un altro studio con somministrazione orale di 600 mg due volte al giorno, le  $C_{max}$  e  $C_{min}$  allo stato stazionario sono risultate pari rispettivamente a 21,2 [5,8] mg/l e 6,15 [2,94] mg/l. Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte entro il secondo giorno di somministrazione.

#### **Distribuzione**



Il volume di distribuzione allo stato stazionario ammonta in media a circa 40-50 litri negli adulti sani e si avvicina al contenuto dell'acqua corporea totale. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 31% e non è dipendente dalla concentrazione.

Le concentrazioni di linezolid sono state determinate in vari fluidi, in un numero limitato di soggetti, in alcuni studi su volontari dopo somministrazioni multiple. Il rapporto tra il linezolid contenuto nella saliva e nel sudore rispetto a quello contenuto nel plasma è risultato rispettivamente pari a 1,2:1,0 e 0,55:1,0. Il rapporto per il fluido di rivestimento epiteliale e le cellule alveolari del polmone è risultato pari rispettivamente a 4,5:1,0 e 0,15:1,0, quando misurato alla  $C_{max}$  in condizioni di stato stazionario. In un piccolo studio su soggetti con shunt ventricolare-peritoneale e meningi essenzialmente non infiammate, il rapporto tra il linezolid contenuto nel liquido cerebrospinale rispetto al plasma alla  $C_{max}$  è stato dello 0,7:1,0 dopo somministrazioni multiple di linezolid.

### ***Biotrasformazione***

Il linezolid viene metabolizzato principalmente per ossidazione dell'anello morfolinico con formazione prevalente di due derivati inattivi dell'acido carbossilico ad anello aperto; il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) ed il metabolita idrossietil glicina (PNU-142586). Il metabolita idrossietil glicina (PNU-142586) è il metabolita umano predominante e si ritiene che venga formato da un processo non enzimatico. Il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) è meno abbondante. Sono stati caratterizzati anche altri metaboliti minori inattivi.

### ***Eliminazione***

In pazienti con funzionalità renale normale o insufficienza renale da lieve a moderata, il linezolid viene escreto principalmente nell'urina in condizioni di stato stazionario come PNU-142586 (40%), farmaco progenitore (30%) e PNU-142300 (10%). Virtualmente non viene rinvenuta traccia di composto progenitore nelle feci, mentre circa il 6% ed il 3% di ogni dose appare rispettivamente come PNU-142586 e PNU-142300. L'emivita di eliminazione del linezolid è in media di circa 5-7 ore.

La clearance non renale rappresenta circa il 65% della clearance totale del linezolid. Un piccolo grado di non linearità nella clearance viene osservato con l'aumentare delle dosi di linezolid. Questo sembra essere dovuto ad una minore clearance renale e non renale a concentrazioni più elevate di linezolid. Tuttavia, la differenza nella clearance è piccola e non si riflette nell'emivita di eliminazione apparente.

### ***Popolazioni speciali***

**Pazienti con insufficienza renale:** Dopo singole dosi di 600 mg, è stato osservato un incremento di 7-8 volte dell'esposizione ai due metaboliti primari del linezolid nel plasma di pazienti con grave insufficienza renale (cioè clearance della creatinina <30 ml/min). Non è stato tuttavia osservato un aumento della AUC del composto progenitore. Sebbene sia possibile rimuovere in qualche misura i metaboliti maggiori del linezolid mediante emodialisi, i livelli plasmatici dei metaboliti dopo dosi singole di 600 mg apparivano ancora considerevolmente più elevati dopo la dialisi rispetto a quelli osservati in pazienti con normale funzionalità renale o insufficienza renale lieve o moderata.

In 24 pazienti con grave insufficienza renale, 21 dei quali regolarmente sottoposti ad emodialisi, le concentrazioni plasmatiche massime dei due metaboliti maggiori erano di circa 10 volte superiori

rispetto a quelle osservate nei pazienti con normale funzionalità renale dopo diversi giorni di somministrazione. I livelli plasmatici di picco del linezolid non sono stati influenzati.

La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata stabilita, poichè al momento sono disponibili solo dati limitati circa la sicurezza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica: Dati limitati indicano che la farmacocinetica di linezolid, PNU-142300 e PNU-142586 non è alterata in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (ossia Child-Pugh classe A o B). La farmacocinetica del linezolid in pazienti con grave insufficienza epatica (ossia Child-Pugh classe C) non è stata valutata. Tuttavia, poichè il linezolid viene metabolizzato da un processo non enzimatico, non si ritiene che la compromissione della funzionalità epatica possa alterare in modo significativo il suo metabolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica (<18 anni di età): I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (<18 anni di età) sono insufficienti, e pertanto l'uso di linezolid in questa fascia di età non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Sono necessari ulteriori studi per stabilire raccomandazioni posologiche sicure ed efficaci. Gli studi di farmacocinetica indicano che dopo dosi singole o multiple nei bambini (da 1 settimana a 12 anni di età), la clearance del linezolid (sulla base dei kg di peso corporeo) è risultata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, ma tende a diminuire con l'aumentare dell'età.

Nei bambini di età compresa tra 1 settimana e 12 anni, la somministrazione di 10 mg/kg al giorno ad intervalli di 8 ore ha prodotto livelli di esposizione prossimi a quelli registrati con la dose di 600 mg due volte al giorno negli adulti.

Nei neonati fino ad 1 settimana di età, la clearance sistemica del linezolid (sulla base dei kg di peso corporeo) aumenta rapidamente nella prima settimana di vita. Pertanto, i neonati trattati con 10 mg/kg al giorno ogni 8 ore avranno un'esposizione sistemica maggiore il primo giorno dopo il parto. Tuttavia, non è atteso un accumulo eccessivo di farmaco con questo regime di dosaggio durante la prima settimana di vita, poichè la clearance aumenta rapidamente in quel periodo.

Negli adolescenti (età compresa tra 12 e 17 anni), la farmacocinetica del linezolid è risultata simile a quella degli adulti dopo somministrazione di una dose di 600 mg. Pertanto, la somministrazione giornaliera agli adolescenti di 600 mg ogni 12 ore comporterà un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati con lo stesso dosaggio.

Nei pazienti pediatrici con shunt ventricolo-peritoneale a cui è stato somministrato linezolid alla dose di 10 mg/kg ogni 12 ore oppure ogni 8 ore, sono state osservate concentrazioni variabili di linezolid nel liquido cerebrospinale (CSF) sia in seguito a dosi singole che a dosi multiple di linezolid. Nel liquido cerebrospinale non sono state raggiunte stabilmente nè sono state mantenute concentrazioni terapeutiche. Pertanto, l'uso di linezolid per il trattamento empirico di pazienti pediatrici con infezioni del sistema nervoso centrale non è raccomandato.

Anziani: La farmacocinetica del linezolid non risulta significativamente alterata nei pazienti anziani di età uguale e superiore ai 65 anni.

Pazienti di sesso femminile: Le donne presentano un volume di distribuzione leggermente inferiore rispetto agli uomini e la clearance media è ridotta di circa il 20% se corretta in base al peso corporeo. Le concentrazioni plasmatiche risultano superiori nelle donne, e questo può essere

parzialmente attribuito alle differenze di peso corporeo. Tuttavia, poiché l'emivita media del linezolid non differisce in modo significativo tra maschi e femmine, non sono attese concentrazioni plasmatiche femminili sostanzialmente superiori a quelle note e ben tollerate e quindi, non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Linezolid ha ridotto la fertilità e la prestazioni riproduttive nel ratto maschio a livelli di esposizione equivalenti all'incirca a quelli attesi per l'uomo. Negli animali sessualmente maturi questi effetti sono apparsi reversibili. Tuttavia, la reversibilità degli effetti non è stata osservata negli animali giovani trattati con linezolid per quasi l'intero periodo della maturazione sessuale. Nei testicoli del ratto maschio adulto sono state osservate anomalie morfologiche dello sperma ed ipertrofia e iperplasia delle cellule epiteliali nell'epididimo. Il linezolid ha dimostrato di influenzare la maturazione degli spermatozoi nel ratto. La somministrazione di testosterone non ha prodotto alcun effetto relativamente agli esiti sulla fertilità mediata dal linezolid. Nei cani trattati per 1 mese non è stata osservata ipertrofia dell'epididimo, sebbene siano apparse delle alterazioni a livello del peso della prostata, dei testicoli e dell'epididimo.

Gli studi di tossicità riproduttiva condotti nel topo e nel ratto non hanno evidenziato effetti teratogeni a livelli di esposizione rispettivamente superiori di 4 volte o equivalenti a quelli previsti per l'uomo. Le stesse concentrazioni di linezolid hanno causato tossicità materna nel topo, e sono state correlate ad un aumento dei decessi embrionali, compresa la perdita totale della nidata, diminuzione del peso corporeo fetale ed esacerbazione della normale predisposizione genetica a variazioni sternali nel ceppo di topi utilizzato. Nel ratto è stata notata una leggera tossicità materna a livelli di esposizioni inferiori alle esposizioni cliniche previste. E' stata altresì osservata una lieve tossicità fetale, che si è manifestata con una diminuzione del peso corporeo fetale, ridotta ossificazione delle sternebre, ridotta sopravvivenza della prole e lievi ritardi nella maturazione. Questa stessa prole, una volta accoppiata, ha evidenziato un incremento reversibile, dose-correlato, delle perdite pre-impianto, con una corrispondente riduzione della fertilità. Nel coniglio si è manifestata una riduzione del peso corporeo fetale solo in presenza di tossicità materna (segni clinici, riduzione dell'incremento ponderale e del consumo di cibo) a livelli di esposizione inferiori di 0,06 volte l'esposizione umana stimata sulla base delle AUC. E' noto che la specie è sensibile agli effetti degli antibiotici.

Linezolid ed i suoi metaboliti vengono escreti nel latte dei ratti in allattamento e le concentrazioni osservate sono apparse superiori a quelle rilevate nel plasma materno.

Il linezolid ha prodotto una mielosoppressione reversibile nel ratto e nel cane.

Nel ratto trattato con linezolid per via orale per un periodo di 6 mesi è stata osservata una degenerazione assonale non reversibile del nervo sciatico da minima a lieve a dosi di 80 mg/kg/die; una degenerazione minima del nervo sciatico è stata osservata allo stesso dosaggio anche in una necropsia effettuata a 3 mesi in un esemplare maschio. E' stata effettuata una valutazione morfologica sensibile dei tessuti fissati con liquido perfusionale al fine di ricercare evidenze di degenerazione del nervo ottico. Una degenerazione del nervo ottico da minima a moderata è risultata evidente in 2 ratti maschi su 3 dopo 6 mesi di somministrazione, ma la correlazione diretta con il farmaco è apparsa equivoca a causa della natura acuta del reperto e della sua distribuzione asimmetrica. La degenerazione del nervo ottico osservata era microscopicamente comparabile alla degenerazione unilaterale spontanea del nervo ottico riportata nel ratto anziano e può rappresentare una esacerbazione dei danni generali preesistenti.

I dati preclinici, non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità, oltre a quelli riportati in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità/ oncogenicità in considerazione della breve durata del trattamento e dell'assenza di genotossicità rilevata nella batteria standard di studi effettuati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro (E330)  
Sodio citrato diidrato (E331)  
Glucosio monoidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Qualora il linezolid debba essere somministrato in concomitanza con altri medicinali, ciascun medicinale deve essere somministrato separatamente, conformemente alle rispettive modalità di utilizzo. Analogamente, se per l'infusione sequenziale di diversi farmaci deve essere utilizzata la stessa linea endovenosa, la linea dovrà essere irrigata con una soluzione per infusione compatibile prima e dopo la somministrazione di linezolid (vedere paragrafo 6.6).

Linezolid Teva Italia soluzione per infusione risulta fisicamente incompatibile con le seguenti sostanze: amfotericina B, clorpromazina cloridrato, diazepam, pentamidina isetionato, eritromicina lattobionato, fenitoina sodica e sulfametossazolo/trimetoprim. Inoltre, risulta chimicamente incompatibile con ceftriaxone sodico.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo l'apertura: La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 30°C. Non refrigerare o congelare. Conservare nella confezione originale (sovrasacca) fino al momento dell'uso per proteggere il prodotto dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

300 ml - 300 ml di soluzione contenuta in una sacca per infusione a una o due porte (polimero multistrato) provvista di un connettore twist off dotato di porta per il perforatore (resina a base di poliolefine) con una sovrasacca (pellicola in poliestere/copolimero propilene).

Formato delle confezioni: 1, 10 o 30 sacche per infusione.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Esclusivamente monouso. Rimuovere la sovrasacca solo al momento dell'uso, quindi verificare eventuali perdite minime schiacciando decisamente la sacca. Se la sacca presenta delle perdite deve essere scartata, poichè la sterilità potrebbe essere compromessa. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso, e soltanto le soluzioni limpide, prive di particelle devono essere utilizzate. Non usare queste sacche in connessioni seriali. La soluzione non utilizzata deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente. Non ricollegare sacche parzialmente utilizzate.

Linezolid Teva Italia soluzione per infusione è compatibile con le seguenti soluzioni: glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione, sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione, Ringer-lattato soluzione per iniezione (soluzione di Hartmann per iniezione).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123 Milano  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040879013 - "2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA PER INFUSIONE 300 ML A UNA VIA  
040879025 - "2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 SACCHE PER INFUSIONE 300 ML A UNA VIA  
040879037 - "2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 30 SACCHE PER INFUSIONE 300 ML A UNA VIA  
040879049 - "2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA PER INFUSIONE 300 ML A DUE VIE  
040879052 - "2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 SACCHE PER INFUSIONE 300 ML A DUE VIE  
040879064 - "2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 30 SACCHE PER INFUSIONE 300 ML A DUE VIE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

27 Novembre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**