

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Linezolid Krka d.d. 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 600 mg di linezolid.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa da bianca a biancastra, ovale, leggermente biconvessa, rivestita con film.
Dimensione della compressa: 18 x 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Polmonite nosocomiale

Polmonite acquisita in comunità

Linezolid Krka d.d. è indicato negli adulti per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e delle polmoniti nosocomiali quando si ha la certezza o si sospetta che siano causate da batteri Gram-positivi sensibili. Si devono prendere in considerazione i risultati dei test microbiologici o le informazioni sulla prevalenza della resistenza agli agenti batterici dei batteri Gram-positivi per determinare l'appropriatezza del trattamento con Linezolid Krka d.d. (vedere paragrafo 5.1 per gli organismi appropriati).

Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Nel caso in cui si accerti o si sospetti la presenza di patogeni Gram-negativi, deve essere contemporaneamente avviata una terapia specifica per questi microrganismi.

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

Linezolid Krka d.d. è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli solo quando il test microbiologico ha accertato che l'infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili.

Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, quando si sospetta o si ha la certezza

che siano causate da coinfezioni con patogeni Gram-negativi, solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.4). In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

Il trattamento con linezolid deve essere iniziato solamente in ambito 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 Krka d.d. compresse rivestite con film può essere utilizzato come terapia iniziale. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono successivamente passare alle formulazioni orali se clinicamente appropriato. In tali circostanze non è richiesta alcuna modifica della dose poiché la biodisponibilità per via orale di linezolid è di circa il 100%.

Dosaggio raccomandato e durata del trattamento per gli adulti

La durata del trattamento dipende dal patogeno, dalla sede dell'infezione e dalla sua gravità, nonché dalla risposta clinica del paziente.

Le seguenti raccomandazioni sulla 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 è richiesto alcun incremento di dosaggio né della durata del trattamento per infezioni associate a batteriemia concomitante.

Il dosaggio raccomandato per le compresse rivestite con film è il seguente:

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

Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) sono insufficienti per stabilire raccomandazioni sul dosaggio (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 richiesta alcuna modifica della dose.

Pazienti con danno renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con insufficienza renale grave (cioè Clearance della creatinina < 30 ml/min)

Non è richiesta alcuna modifica della dose. Poiché il significato clinico dell'esposizione più elevata (fino a 10 volte) ai due principali metaboliti di linezolid nei pazienti con insufficienza renale grave non è noto, linezolid deve essere utilizzato con particolare cautela in questi pazienti e solo quando il beneficio previsto è considerato superiore al rischio teorico.

Poiché circa il 30% di una dose di linezolid viene rimosso in 3 ore di emodialisi, il linezolid deve essere somministrato dopo la dialisi nei pazienti sottoposti a tale trattamento. I metaboliti principali di linezolid vengono eliminati in una certa misura dalla emodialisi, ma le concentrazioni di questi metaboliti rimangono ancora sostanzialmente più elevate dopo dialisi rispetto a quelle osservate in pazienti con funzionalità renale normale o con insufficienza renale da lieve a moderata.

Il linezolid deve, pertanto, essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con insufficienza renale grave sottoposti a dialisi, e solo quando si ritiene che il beneficio previsto superi il rischio teorico.

Finora non esiste esperienza sulla 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 insufficienza epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose. Poiché i dati clinici sono limitati, si raccomanda l'uso di linezolid in tali pazienti solo quando si ritiene che il beneficio previsto superi il rischio teorico (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di linezolid deve essere somministrato per via orale due volte al giorno.

Via di somministrazione: uso orale

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

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

Il linezolid non deve essere utilizzato in pazienti in trattamento con medicinali che inibiscono le monoamino-ossidasi A o B (per es., fenelzina, isocarbossazide, selegilina, moclobemide) o entro due settimane dall'assunzione di tali medicinali.

Il linezolid non deve essere somministrato a pazienti che presentano le seguenti condizioni cliniche o che assumono i seguenti tipi di medicinali concomitanti se non sono disponibili strutture per una stretta osservazione del paziente e per il monitoraggio della pressione arteriosa:

- Pazienti con ipertensione non controllata, feocromocitoma, carcinoide, tireotossicosi, depressione bipolare, disturbi schizo-affettivi, stati confusionali acuti.
- Pazienti che assumono qualsiasi dei seguenti medicinali: inibitori del re-uptake della serotonina (vedere paragrafo 4.4), antidepressivi triciclici, agonisti per il recettore 5HT₁ della serotonina (triptani), simpaticomimetici ad azione diretta o indiretta (tra cui broncodilatatori adrenergici, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), sostanze vasopressorie (ad esempio adrenalina, noradrenalina), sostanze dopaminergiche (ad esempio dopamina, dobutamina), petidina o buspirone.

I dati nell'animale suggeriscono che il linezolid e i suoi metaboliti possono passare nel latte, pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto prima o durante la somministrazione (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Nei pazienti trattati con linezolid sono stati segnalati casi di mielosoppressione (inclusa anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia). Nei casi ad esito noto, i parametri ematologici alterati sono risaliti verso i livelli precedenti il trattamento, una volta che il linezolid è stato sospeso. Il rischio di questi effetti sembra essere correlato alla durata del trattamento. I pazienti anziani in trattamento con linezolid possono correre un rischio maggiore di presentare discrasie ematiche rispetto ai pazienti più giovani. La trombocitopenia può verificarsi più comunemente nei pazienti con insufficienza renale grave, in dialisi oppure no. Si raccomanda, pertanto, un accurato monitoraggio della conta degli elementi del sangue nei pazienti con: pre-esistente anemia, granulocitopenia o trombocitopenia; che ricevono medicinali concomitanti che possono diminuire i livelli di emoglobina, deprimere la conta ematica o esercitare effetti avversi sulla conta o sulla funzione delle piastrine; con insufficienza renale grave; in terapia con linezolid da più di 10-14 giorni. In tali pazienti, il linezolid deve essere somministrato soltanto quando sia possibile un accurato monitoraggio dei livelli di emoglobina o la conta ematica e delle piastrine.

Se durante la terapia con linezolid si verifica una significativa mielosoppressione, si deve interrompere il trattamento, tranne nel caso in cui il proseguimento della terapia sia considerato assolutamente necessario; in tale evenienza devono essere intrapresi un monitoraggio intensivo della conta ematica ed adeguate misure di trattamento.

Si raccomanda, inoltre, il monitoraggio, settimanale, della conta ematica completa (inclusi anche i livelli di emoglobina, le piastrine e il conteggio totale e differenziato dei leucociti) nei pazienti che ricevono linezolid, indipendentemente dalla conta ematica al basale.

Nel corso di studi per uso compassionevole, è stata segnalata una maggiore incidenza di casi di anemia grave nei pazienti trattati con linezolid per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni. In questi pazienti la necessità di una trasfusione ematica è stata più frequente. Casi di anemia con necessità di trasfusione sono stati segnalati anche nell'esperienza dopo la commercializzazione, con un'incidenza maggiore nei pazienti sottoposti a terapia con linezolid per periodi superiori a 28 giorni.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di anemia sideroblastica. Nei casi in cui era noto il tempo d'insorgenza, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto il trattamento con linezolid da più di 28 giorni. La maggior parte dei pazienti ha mostrato ripresa totale o parziale dopo la sospensione della terapia con linezolid, con o senza trattamento dell'anemia.

Squilibrio del tasso di mortalità in uno studio clinico su pazienti con infezioni ematiche da batteri Gram positivi correlate al catetere

In uno studio clinico condotto in aperto su pazienti gravi con infezioni da catetere intravascolare è stato osservato un tasso di mortalità più elevato nei pazienti trattati con linezolid rispetto a quanto riscontrato con vancomicina, dicloxacillina o oxacillina [78/363 (21,5%) versus contro 58/363 (16,0%)]. Il principale fattore che ha influenzato il tasso di mortalità è stato il livello di gravità dell'infezione da Gram-positivi al basale. La mortalità era simile nei pazienti con infezioni causate esclusivamente da batteri Gram-positivi (odds ratio 0,96; intervallo di confidenza 95%: 0,58-1,59), ma era significativamente superiore ($p=0,0162$) nel gruppo di trattamento con linezolid nei pazienti che presentavano qualsiasi altro patogeno o nessun patogeno al basale (odds ratio 2,48; intervallo di confidenza 95%: 1,38-4,46). La differenza maggiore si è verificata nel corso del trattamento ed entro 7 giorni dall'interruzione della terapia. Un numero maggiore di pazienti nel braccio di trattamento con linezolid ha contratto infezioni da patogeni Gram-negativi nel corso dello studio e i pazienti sono deceduti per infezioni da patogeni Gram-negativi e infezioni polimicrobiche. Pertanto, nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con infezioni concomitanti da patogeni Gram-negativi, note o possibili, solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.1). In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

Diarrea e colite associate agli antibiotici

La comparsa di colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, linezolid incluso. È quindi importante tenere in considerazione tale diagnosi nei pazienti che manifestano diarrea dopo la somministrazione di qualsiasi agente antibatterico. Nel caso di sospetta o accertata colite associata alla somministrazione di antibiotici, può essere giustificato interrompere il trattamento con linezolid. Dovrà essere istituito un trattamento appropriato.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui il linezolid, sono state segnalate 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 quindi importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo l'uso di linezolid. Se si sospetta o se viene confermata diarrea associata ad antibiotici o colite associata ad antibiotici, si deve interrompere il trattamento in corso con gli antibatterici, compreso il linezolid, e instaurare immediatamente le misure terapeutiche appropriate. In questa situazione gli antiperistaltici sono controindicati.

Acidosi lattica

Con l'uso di linezolid sono stati segnalati casi di acidosi lattica. I pazienti che durante la terapia con linezolid sviluppano segni e sintomi di acidosi metabolica, inclusi nausea o vomito ricorrenti, dolori addominali, un basso livello di bicarbonato o iperventilazione, devono ricevere cure mediche immediate. Se si verifica acidosi lattica, bisogna valutare i vantaggi della prosecuzione della terapia con linezolid rispetto ai potenziali rischi.

Disfunzione mitocondriale

Il linezolid inibisce la sintesi della proteina mitocondriale. Conseguentemente a tale inibizione, possono verificarsi eventi avversi quali acidosi lattica, anemia e neuropatia (ottica e periferica); questi eventi sono più comuni quando il medicinale è usato per più di 28 giorni.

Sindrome serotoninergica

Sono state riportate segnalazioni spontanee di sindrome serotoninergica associata alla somministrazione concomitante di linezolid e agenti serotoninergici, compresi gli antidepressivi quali gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI). La somministrazione concomitante di linezolid e agenti serotoninergici è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3), ad eccezione dei casi in cui la somministrazione concomitante di linezolid e agenti serotoninergici è essenziale. In tali casi i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per gli eventuali segni e sintomi della sindrome serotoninergica, quali alterazioni della funzionalità cognitiva, iperpiressia, iperreflessia e mancanza di coordinazione. In presenza di questi segni e sintomi, il medico deve valutare l'interruzione di uno o di entrambi i trattamenti concomitanti; se si interrompe l'agente serotoninergico, si possono verificare i sintomi da sospensione.

Neuropatia periferica e ottica

Nei pazienti in terapia con Linezolid Krka d.d. sono state riportate neuropatia periferica, nonché neuropatia ottica e neurite ottica, che talvolta progrediscono a perdita della vista; questi casi si sono verificati principalmente in pazienti trattati per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni.

Tutti i pazienti devono essere avvisati di segnalare i sintomi di compromissioni visive, come modifiche dell'acuità visiva, alterazioni della visione dei colori, offuscamento della vista o difetti del campo visivo. In questi casi si raccomanda un esame tempestivo e, se necessario, di far riferimento ad un oculista. Nei casi di assunzione di Linezolid Krka d.d. per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni, si devono effettuare controlli regolari della funzionalità visiva in tutti i pazienti.

Nel caso di insorgenza di neuropatia periferica o ottica, il proseguimento della terapia con Linezolid Krka d.d. deve essere valutato rispetto ai potenziali rischi.

Il rischio di neuropatie può aumentare quando linezolid è usato in pazienti che assumono in concomitanza o che hanno assunto recentemente medicinali antimicobatterici per il trattamento della tubercolosi.

Convulsioni

In pazienti in trattamento con Linezolid Krka d.d. sono stati segnalati casi di convulsioni. Nella maggior parte dei casi è stata segnalata un'anamnesi positiva di attacchi epilettici o fattori di rischio per gli attacchi epilettici. In presenza di anamnesi positiva di attacchi epilettici, si deve consigliare ai pazienti di informare il proprio medico curante.

Inibitori delle monoamino-ossidasi

Il linezolid è un inibitore reversibile, non selettivo, delle monoamino-ossidasi (MAOI); alle dosi utilizzate per la terapia antibatterica non esercita, tuttavia, un effetto antidepressivo. Sono disponibili dati molto limitati sia dagli studi d'interazione farmacologica che sulla sicurezza del linezolid somministrato a pazienti con condizioni cliniche preesistenti e/o sottoposti a terapie farmacologiche concomitanti che possono comportare loro un rischio a causa della inibizione delle MAO. L'impiego del linezolid non è quindi raccomandato in queste circostanze, a meno che sia possibile una stretta sorveglianza e monitoraggio del paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Uso con alimenti ricchi di tiramina

Si deve consigliare ai pazienti di non assumere grandi quantità di alimenti ricchi in tiramina (vedere paragrafo 4.5).

Sovrainfezioni

Gli studi clinici non hanno valutato gli effetti esercitati dalla terapia con linezolid sulla flora normale.

L'uso di antibiotici può talvolta causare una crescita eccessiva di microrganismi non sensibili. Per esempio, circa il 3% dei pazienti trattati con la dose consigliata di linezolid ha manifestato la comparsa di candidiasi farmaco-correlata durante gli studi clinici. Qualora si manifestasse una sovrainfezione durante la terapia si dovranno adottare le misure appropriate.

Popolazioni speciali

Il linezolid deve essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con insufficienza renale grave e solo quando il beneficio previsto è considerato superiore ai rischi teorici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Si raccomanda di somministrare il linezolid nei pazienti con insufficienza epatica grave 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 e indotto anomalie morfologiche dello sperma di ratti maschi adulti a livelli di esposizione equivalenti a quelli attesi negli esseri umani; possibili effetti del linezolid sul sistema riproduttivo maschile nell'uomo 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 comprendevano pazienti con lesioni da diabete al piede, piaghe da decubito, o lesioni ischemiche, gravi ustioni o gangrene. Pertanto, l'esperienza con l'impiego di linezolid nel trattamento di tali lesioni è limitata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle monoamino-ossidasi

Il linezolid è un inibitore reversibile, non selettivo delle monoamino-ossidasi (MAOI). Sono disponibili dati molto limitati sia dagli studi d'interazione farmacologica che sulla sicurezza del linezolid somministrato a pazienti in terapia concomitante con medicinali che possono comportare un rischio di inibizione delle MAO. L'impiego del linezolid non è quindi raccomandato in queste circostanze, a meno che sia possibile una stretta sorveglianza e il monitoraggio accurato del ricevente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Potenziali interazioni che producono aumenti della pressione sanguigna

In volontari sani normotesi, il linezolid ha potenziato l'aumento della pressione arteriosa indotto 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 a incrementi di 11-15 mmHg con il solo linezolid, 14-18 mmHg con la sola pseudoefedrina o fenilpropanolamina, e 8-11 mmHg con il placebo. Non sono stati condotti studi analoghi nei soggetti ipertesi. Si raccomanda di titolare accuratamente il dosaggio dei medicinali con azione vasopressoria, incluse le sostanze dopaminergiche, allo scopo di ottenere la risposta desiderata quando vengono somministrati in concomitanza con il linezolid.

Potenziali interazioni serotoninergiche

La potenziale interazione farmaco-farmaco con il 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 è stato osservato alcun effetto della sindrome serotoninergica (confusione, delirio, irrequietezza, tremori, eritemi, diaforesi, iperpiressia).

Esperienza dopo la commercializzazione: è stato riportato un report di un paziente che ha manifestato effetti analoghi a quelli della sindrome serotoninergica durante l'assunzione concomitante di linezolid e destrometorfano, che si sono risolti con la sospensione di entrambi i trattamenti.

Nell'esperienza clinica con l'uso concomitante di linezolid e agenti serotoninergici, compresi gli antidepressivi quali gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI), sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica. La somministrazione concomitante è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3), ma la gestione dei pazienti per i quali il trattamento con linezolid e agenti serotoninergici è essenziale è 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 alcuna risposta pressoria significativa. Questo indica che è necessario solo evitare di ingerire quantità eccessive di alimenti e bevande con un elevato contenuto di tiramina (per es., formaggio stagionato, estratti di lievito, bevande alcoliche non distillate e prodotti con soia fermentata come la salsa di soia).

Farmaci metabolizzati dal citocromo P450

Il linezolid non viene metabolizzato in quantità rilevabile dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) e non inibisce alcuna delle isoforme clinicamente significative del CYP umano (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4). Similmente, il linezolid non induce isoenzimi del P450 nei ratti. Non è pertanto attesa alcuna interazione farmacologica CYP450-indotta con il linezolid.

Rifampicina

L'effetto della rifampicina sulla farmacocinetica del linezolid è stato studiato su 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 abbassato 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 e il suo significato clinico non sono noti.

Warfarin

Quando il warfarin è stato associato alla terapia con linezolid, in condizioni di steady-state, si è osservata una riduzione del 10% della INR massima media durante la somministrazione concomitante, con una riduzione del 5% della AUC INR. Non è possibile definire il significato clinico di questi riscontri, se esistente, poiché i dati dei pazienti trattati con warfarin e linezolid sono insufficienti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del linezolid nelle donne gravide. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Un rischio potenziale per gli esseri umani esiste.

Il linezolid non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che sia strettamente necessario, cioè solo quando i benefici previsti superano il rischio teorico.

Allattamento

I dati nell'animale indicano che il linezolid e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

Fertilità

Negli studi animali linezolid ha causato una riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

I pazienti devono essere informati sulla potenziale comparsa di capogiri o sintomi di compromissione della vista (come descritti nei paragrafi 4.4 e 4.8) durante il trattamento con linezolid, e quindi devono essere avvisati di non guidare veicoli né utilizzare macchinari nel caso in cui si manifesti uno qualsiasi di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse al farmaco che si sono verificate con frequenza basata su dati per tutte le cause provenienti da studi clinici in cui sono stati arruolati oltre 2.000 pazienti adulti, che sono stati trattati fino a 28 giorni con le dosi raccomandate di linezolid.

Quelli segnalati più comunemente sono stati diarrea (8,4%), cefalea (6,5%), nausea (6,3%) e vomito (4,0%).

Gli eventi avversi farmaco-correlati più comunemente segnalati che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati cefalea, diarrea, nausea e vomito. Circa il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento in seguito alla comparsa di un evento avverso farmaco-correlato.

Ulteriori reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing sono incluse nella tabella sotto la categoria "non nota", poiché dai dati disponibili non è possibile definire la frequenza effettiva.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con linezolid alle frequenze seguenti:

- 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 ($< 1/10.000$)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazio ne per sistemi e organi	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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
--	---	--	---	--	--

Infezioni e infestazioni	candidiasi, candidiasi orale, candidiasi vaginale, infezioni fungine	vaginite	colite associata ad antibiotici, inclusa colite pseudomembranosa*		
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia*†	leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia	pancitopenia*		mielosoppressione*, anemia sideroblastica*
Disturbi del sistema immunitario					anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iponatriemia			acidosi lattica*
Disturbi psichiatrici	insonnia				
Patologie del sistema nervoso	cefalea, alterazione del gusto (gusto metallico), capogiri	convulsioni*, ipoestesia, parestesia			sindrome serotoninergica**, neuropatia periferica*
Patologie dell'occhio		visione offuscata*	modifiche del difetto del campo visivo*		neuropatia ottica*, neurite ottica*, perdita della vista*, alterazioni dell'acuità visiva*, alterazioni della visione dei colori*
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito			
Patologie cardiache		aritmia (tachicardia)			
Patologie vascolari	ipertensione	attacchi ischemici transitori, flebite, tromboflebite			
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, vomito,	pancreatite, gastrite, distensione	scolorimento superficiale dei denti		

	dolore addominale localizzato o generale, stipsi, dispepsia	addominale, secchezza della bocca, glossite, feci molli, stomatite, scolorimento o malattie a carico della lingua			
Patologie epatobiliari	alterazione dei test di funzionalità epatica; aumento di AST, ALT o della fosfatasi alcalina	aumento della bilirubina totale			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, eruzione cutanea	orticaria, dermatite, diaforesi			eruzioni cutanee bollose simili a quelle descritte nella sindrome di Stevens-Johnson e nella necrolisi epidermica tossica, angioedema, alopecia
Patologie renali e urinarie	aumento dell'azotemia	insufficienza renale, aumento della creatinina, poliuria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disturbi vulvovaginali			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, dolore localizzato	brividi, affaticamento, dolore al sito d'iniezione, aumento della sete			
Esami diagnostici	<u>Chimica</u> Aumento di LDH,	<u>Chimica</u> Aumento di sodio o			

	<p>creatininchi nasi, lipasi, amilasi o glucosio non a digiuno. Diminuzion e di proteine totali, albumina, sodio o calcio. Aumento o diminuzione di potassio o bicarbonato</p> <p><u>Ematologia</u> Aumento di neutrofili o eosinofili. Diminuzion e di emoglobina, ematocrito o dei globuli rossi. Aumento o diminuzione di piastrine o conta globuli bianchi</p>	<p>calcio. Diminuzione di glucosio non a digiuno. Aumento o diminuzione di cloruro.</p> <p><u>Ematologia</u> Aumento di reticolociti. Diminuzione di neutrofili.</p>			
--	--	--	--	--	--

* Vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafi 4.3 e 4.5

† Vedere informazioni sottostanti

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

† Nel corso degli studi clinici controllati in cui linezolid è stato somministrato fino a 28 giorni di trattamento, nel 2% dei pazienti è stata segnalata anemia. Durante un programma per uso compassionevole in pazienti con infezioni potenzialmente fatali e patologie di base concomitanti, la percentuale di pazienti che ha sviluppato anemia durante il trattamento con linezolid per ≤ 28 giorni è stata pari al 2,5% (33/1.326), rispetto al 12,3% (53/430) dei casi in cui la terapia è stata > 28 giorni. La percentuale dei casi in cui è stata segnalata anemia grave correlata al farmaco con necessità di trasfusione ematica è stata del 9% (3/33) nei pazienti trattati per ≤ 28 giorni e del 15% (8/53) in quelli trattati per > 28 giorni.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza risultanti da studi clinici condotti su oltre 500 pazienti pediatrici (dalla nascita fino a 17 anni) non indicano che il profilo di sicurezza del linezolid per i pazienti pediatrici differisce da quello degli 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

4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Le seguenti informazioni possono risultare comunque utili:

È consigliato un trattamento di supporto unitamente al mantenimento della filtrazione glomerulare. Circa il 30% di una dose di linezolid viene eliminata in 3 ore di emodialisi, ma non è disponibile alcun dato sull'eliminazione del linezolid mediante dialisi peritoneale o emoperfusione. Anche i due metaboliti principali del linezolid vengono eliminati in una certa misura dalla emodialisi.

I segni di tossicità osservati nei ratti dopo dosi di 3000 mg/kg/die di linezolid sono stati diminuzione della attività e atassia, mentre i cani trattati con 2000 mg/kg/die hanno manifestato vomito e tremori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici, Codice ATC: J01 XX08

Meccanismo d'azione

Il linezolid è un agente antibatterico sintetico appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Manifesta un'attività *in-vitro* contro i batteri aerobi Gram-positivi e i microrganismi anaerobi. Il linezolid inibisce selettivamente la sintesi delle proteine batteriche attraverso un meccanismo d'azione peculiare. Nello specifico, si lega a un sito del ribosoma batterico (23S della subunità 50S) e previene la formazione di un complesso d'inizio funzionale 70S che costituisce una componente fondamentale del processo di traslazione.

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

Breakpoint

I breakpoint di sensibilità stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per stafilococchi e enterococchi corrispondono a valori di MIC (Concentrazione minima inibente) $\leq 4\text{mg/l}$, e quelli di resistenza corrispondono a valori di

MIC > 4 mg/l. Per gli streptococchi (incluso lo *S. pneumoniae*) i breakpoint di sensibilità corrispondono a MIC ≤ 2 mg/l e quelli di resistenza sono > 4 mg/l.

I breakpoint di sensibilità per altre specie batteriche corrispondono a valori di MIC ≤ 2 mg/l e quelli di resistenza corrispondono a valori di MIC >4 mg/l. Tali breakpoint sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di farmacocinetica e farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per le singole specie. Sono usati soltanto per i microrganismi ai quali non è stato assegnato un breakpoint specifico, e non per le specie per cui il test di sensibilità non è raccomandato.

Sensibilità

Per specie selezionate la prevalenza di resistenza acquisita può variare in base alla sede geografica e in base al tempo; è quindi desiderabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano gravi infezioni. All'occorrenza, si deve ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale delle resistenze sia tale da porre in dubbio l'effettiva utilità del farmaco, almeno per alcuni tipi di infezione.

Categoria
<u>Organismi sensibili</u> Aerobi Gram-positivi: <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 Anaerobi Gram-positivi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Organismi resistenti</u> <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 su indicazioni cliniche approvate.

Pur se il linezolid ha mostrato una certa attività *in vitro* nei confronti di *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, non sono disponibili, però, dati sufficienti che ne dimostrino l'efficacia clinica.

Resistenza

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, streptococchi penicillino- e eritromicina-resistenti) indicano che il linezolid è solitamente attivo contro i microrganismi che resistono a una o più altre classi di agenti antimicrobici.

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

Come documentato con altri antibiotici usati in pazienti con infezioni difficili da trattare e/o per periodi di terapia prolungati, anche con il linezolid sono state osservate diminuzioni della sensibilità. È stata segnalata resistenza al linezolid negli enterococchi, nello *Staphylococcus aureus* e negli stafilococchi coagulasi negativi. Il fenomeno è stato generalmente correlato a periodi di terapia prolungati e alla presenza di materiali protesici o ascessi non drenati. Quando si incontrano microrganismi antibiotico-resistenti in ambito ospedaliero, occorre tener presente l'importanza delle pratiche cliniche di controllo delle infezioni.

Informazioni provenienti dagli studi clinici

Studi nella popolazione pediatrica:

In uno studio in aperto, l'efficacia di linezolid (10 mg/kg q8h) è stata comparata con vancomicina (10-15 mg/kg q6-24h) nel trattamento delle infezioni causate da patogeni gram-positivi resistenti sospetti o accertati (tra cui polmonite nosocomiale, infezioni complicate della cute e degli annessi cutanei, batteriemia da catetere, batteriemia d'origine sconosciuta e altre infezioni), condotto su bambini di età compresa tra la nascita e gli 11 anni. I tassi di guarigione clinica nella popolazione valutabile clinicamente sono stati pari a 89,3% (134/150) e a 84,5% (60/71) rispettivamente per linezolid e vancomicina (95% IC: -4,9, 14,6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linezolid contiene principalmente (s)-linezolid, che è biologicamente attivo e viene metabolizzato a formare derivati inattivi.

Assorbimento

Il linezolid viene rapidamente e 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 cross-over con somministrazione orale ed endovenosa) è completa (circa il 100%). L'assorbimento non è significativamente influenzato dal cibo e l'assorbimento in seguito ad assunzione 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 deviazione standard [DS]) allo steady state dopo somministrazione endovenosa di 600 mg due volte al giorno sono risultate essere 15,1 [2,5] mg/l e 3,68 [2,68] mg/l, rispettivamente.

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione in condizioni di steady state è in media di 40-50 litri negli adulti sani e si avvicina all'acqua corporea totale. Il legame con le proteine plasmatiche è circa il 31% e non dipende dalla concentrazione.

Le concentrazioni di linezolid sono state determinate in diversi 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 al plasma è risultato rispettivamente 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 rispettivamente 4,5:1,0 e 0,15:1,0 quando misurato alla C_{max} in condizioni di steady state. 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 0,7:1,0 dopo somministrazioni multiple.

Biotrasformazione

Il linezolid viene principalmente metabolizzato mediante ossidazione dell'anello morfolinico, con formazione prevalentemente di due derivati inattivi dell'acido carbossilico ad anello aperto: il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) e il metabolita idrossietil glicina (PNU-142586). Si ritiene che il metabolita idrossietil glicina (PNU-142586), quello predominante nell'uomo, si forma attraverso un processo non enzimatico. Il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) è meno abbondante. Sono stati caratterizzati anche altri metaboliti minori inattivi.

Eliminazione

Il linezolid, in condizioni di steady state, viene principalmente escreto nelle urine come PNU-142586 (40%), farmaco invariato (30%) e PNU-142300 (10%) nei pazienti con funzionalità renale normale o insufficienza renale lieve-moderata. Nelle feci non si riscontra virtualmente traccia del farmaco invariato, mentre circa il 6% e 3% di ciascuna dose appare rispettivamente come PNU-142586 e PNU-142300. L'emivita di eliminazione del linezolid è in media di 5-7 ore.

La clearance non-renale rappresenta all'incirca il 65% della clearance totale del linezolid. Con l'incremento della dose di linezolid si osserva un piccolo grado di non-linearità nella clearance. Questo sembra essere dovuto a una minore clearance renale e non-renale a concentrazioni più elevate di linezolid. La differenza di clearance è tuttavia piccola e non è riflessa nella 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 della esposizione ai due metaboliti primari del linezolid nel plasma di pazienti con insufficienza renale grave (cioè, clearance della creatinina < 30 ml/min). Non è stato tuttavia osservato un incremento della AUC del farmaco invariato. Sebbene si sia rilevata una certa eliminazione dei principali metaboliti del linezolid mediante emodialisi, dopo singole dosi di 600 mg i livelli plasmatici dei metaboliti erano sostanzialmente più elevati dopo dialisi rispetto a quelli osservati in pazienti con funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve o moderata.

In 24 pazienti con insufficienza renale grave, 21 dei quali regolarmente sottoposti a emodialisi, le concentrazioni plasmatiche massime dei due metaboliti primari erano circa 10 volte superiori rispetto a quelle osservate in pazienti con funzionalità renale normale dopo diversi giorni di somministrazione. I livelli plasmatici di picco del linezolid non erano stati influenzati.

Il significato clinico di questi riscontri non è stato determinato poiché attualmente sono disponibili dati limitati sulla 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 (cioè classe A o B di Child-Pugh). La farmacocinetica del linezolid non è stata valutata in pazienti con insufficienza epatica grave (cioè classe C di Child-Pugh). Tuttavia, dato che il linezolid viene metabolizzato mediante un processo non enzimatico, un'alterazione della funzionalità epatica non deve modificarne significativamente il suo metabolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica (<18 anni): I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) sono insufficienti e pertanto l'uso di linezolid in

questa fascia d'età non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Sono necessari ulteriori studi per stabilire raccomandazioni sul dosaggio sicuro ed efficace. Gli studi di farmacocinetica indicano che dopo somministrazioni singole o multiple nei bambini (da 1 settimana a 12 anni), la clearance del linezolid (sulla base dei chilogrammi di peso corporeo) è risultata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, ma è diminuita con l'aumentare dell'età.

Nei neonati da 1 settimana a 12 anni di età, la somministrazione di 10 mg/kg ogni 8 ore giornaliera fornisce un'esposizione equivalente all'incirca a quella raggiunta negli adulti con il dosaggio di 600 mg due volte al giorno.

Nei neonati fino a 1 settimana di età, la clearance sistemica del linezolid (sulla base dei kg di peso corporeo) aumenta rapidamente nella prima settimana di vita. I neonati che ricevono 10 mg/kg ogni 8 ore giornaliera avranno pertanto l'esposizione sistemica maggiore il primo giorno dopo il parto. Non si prevede comunque un eccessivo accumulo con questo regime posologico durante la prima settimana di vita, poiché la clearance aumenta rapidamente in questo periodo.

Negli adolescenti (da 12 a 17 anni), la farmacocinetica di linezolid è risultata simile a quella degli adulti dopo somministrazione di una dose di 600 mg. Pertanto, la somministrazione giornaliera negli 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-peritoneali ai quali è stato somministrato linezolid 10 mg/kg ogni 12 ore oppure ogni 8 ore, sono state osservate concentrazioni variabili di linezolid nel liquido cerebrospinale a seguito sia di dosi singole sia di dosi multiple di linezolid. Nel liquido cerebrospinale non sono state raggiunte stabilmente né sono state mantenute concentrazioni terapeutiche. Pertanto, l'uso del linezolid per il trattamento empirico dei pazienti pediatrici con infezioni del sistema nervoso centrale non è raccomandato.

Pazienti anziani: La farmacocinetica del linezolid non è significativamente alterata in pazienti anziani di 65 anni o più.

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 sono maggiori nelle donne, e questo può essere parzialmente attribuito a una differenza di peso corporeo. Tuttavia, dato che l'emivita media del linezolid non è significativamente diversa tra uomini e donne, non si prevede che le concentrazioni plasmatiche nelle donne superino sostanzialmente quelle ben tollerate e, pertanto, non è richiesta alcuna modifica della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il linezolid ha ridotto fertilità e prestazioni riproduttive di ratti maschi a livelli di esposizione equivalenti all'incirca a quelli previsti nell'uomo. Questi effetti sono risultati reversibili negli animali sessualmente maturi. Questi effetti, tuttavia, non erano reversibili negli animali giovani trattati con linezolid per quasi l'intero periodo della maturazione sessuale. Nei ratti maschi adulti è stata osservata una morfologia anormale dello sperma nei testicoli, ed ipertrofia e iperplasia delle cellule epiteliali nell'epididimo. Il linezolid ha dimostrato influenza sulla maturazione degli spermatozoi di ratto. La somministrazione di testosterone non ha mostrato alcun effetto sugli effetti mediati dal linezolid sulla fertilità. Cani trattati per

un mese non hanno evidenziato ipertrofia dell'epididimo anche se modificazioni di peso della prostata, dei testicoli e degli epididimi erano evidenti.

Studi sulla tossicità della riproduzione in topi e ratti non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, rispettivamente a livelli di esposizione 4 volte superiori o equivalenti a quelli previsti nell'uomo. Le stesse concentrazioni di linezolid hanno causato tossicità materna nei topi ed erano correlati ad aumento dei decessi embrionali, inclusa la perdita totale della nidata, la diminuzione di peso corporeo fetale e una esacerbazione della normale predisposizione genetica a variazioni sternali nel ceppo di topi utilizzato. Nei ratti è stata osservata una lieve tossicità materna, a livelli di esposizione inferiori alle esposizioni cliniche previste. È stata osservata lieve tossicità fetale, manifestata come diminuzione di peso corporeo fetale, ridotta ossificazione delle sternebre, ridotta sopravvivenza dei nati e lieve ritardo della maturazione. Questi stessi nati, una volta accoppiati, hanno evidenziato un incremento reversibile, dose-correlato, delle perdite pre-impianto unitamente a una corrispondente diminuzione della fertilità. Nei conigli, la diminuzione di peso corporeo fetale si è verificata soltanto in presenza di tossicità materna (segni clinici, riduzione dell'incremento ponderale e del consumo alimentare), a livelli di esposizione di 0,06 volte l'esposizione umana stimata sulla base delle AUC. È noto che la specie è sensibile agli effetti degli antibiotici.

Il linezolid e i suoi metaboliti vengono escreti nel latte di ratti in allattamento, a concentrazioni superiori a quelle riscontrate nel plasma materno.

Il linezolid ha indotto mielosoppressione reversibile nei ratti e nei cani.

Nei ratti a cui è stato somministrato linezolid per via orale per la durata di 6 mesi, è stata osservata una degenerazione assonica del nervo sciatico da minima a lieve a dosi di 80 mg/kg/die; a questo stesso dosaggio, in una necropsia effettuata a 3 mesi in un esemplare maschio è stata inoltre osservata una degenerazione minima del nervo sciatico. È stata condotta una valutazione morfologica sensibile dei tessuti fissati con liquido perfusionale per ricercare evidenze della 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 relazione diretta con il farmaco non era chiara a causa della natura acuta del reperto e della sua distribuzione asimmetrica. La degenerazione del nervo ottico osservata era microscopicamente paragonabile alla degenerazione unilaterale spontanea del nervo ottico segnalata nei ratti anziani e può essere una esacerbazione dei danni generali pre-esistenti.

I dati preclinici, basati su studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità, non hanno rivelato alcun pericolo particolare per gli esseri umani, oltre a quelli esposti in altri paragrafi e sezioni di questo Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità/oncogenicità, considerata la breve durata della somministrazione e l'assenza di genotossicità nella batteria standard di studi effettuati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
cellulosa microcristallina
amido di mais
sodio amido glicolato (tipo A)

idrossipropilcellulosa (tipo EF)
magnesio stearato

Film di rivestimento:
ipromellosa 3 mPas
titanio diossido (E171)
macrogol 6000
talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PVDC//Alluminio): 10, 20, 30 compresse rivestite con film, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

**044172017 - 600 mg compresse rivestite con film" 10
compresse in blister PVC/PVDC/AI**

**044172029 - 600 mg compresse rivestite con film" 20
compresse in blister PVC/PVDC/AI**

**044172031 - 600 mg compresse rivestite con film" 30
compresse in blister PVC/PVDC/AI**

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

Data di prima autorizzazione: 18/06/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco