

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Linezolid Cipla 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di linezolid.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconvessa, con inciso CL su un lato e lisce sull'altro lato.

Lunghezza – 18.60 ± 0.20 mm

Larghezza – 9.70 ± 0.20 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Polmonite nosocomiale e polmonite acquisita in comunità

Linezolid Cipla 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 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 Cipla non è attivo contro le 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 Gram-negativi.

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

Linezolid Cipla 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 con accertata o sospetta 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.

Linezolid Cipla è indicato in pazienti adulti di età superiore ai 18 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le compresse rivestite con film di Linezolid Cipla possono essere utilizzate 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 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 del dosaggio raccomandato né aumenti della durata del trattamento per le infezioni associate a batteriemia concomitante.

La dose raccomandata per Linezolid Cipla compresse rivestite con film sono le seguenti:

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	
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	600 mg due volte al giorno	

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.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con danno renale grave (cioè clearance della creatinina (CLCR) <30 ml/min)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Poiché la rilevanza clinica di esposizioni maggiori (fino a 10 volte) ai due metaboliti primari del linezolid in pazienti con danno renale grave non è nota, linezolid deve

essere usato con particolare cautela in questi pazienti e solo se il beneficio atteso è considerato superiore al rischio teorico.

Poiché circa il 30% di una dose di linezolid viene rimosso nel corso di 3 ore di emodialisi, 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 funzione renale normale o insufficienza renale da lieve a moderata.

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

A 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).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. 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 Cipla deve essere somministrato due volte al giorno per via orale.

Le compresse rivestite con film possono essere assunte al momento o lontani dai pasti.

4.3 Controindicazioni

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

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-HT₁ (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 e i suoi metaboliti possano 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 d'impiego

Mielosoppressione

E' stata riportata mielosoppressione (inclusa anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) in pazienti in trattamento con linezolid. Nei casi in cui è noto l'esito, quando linezolid è stato sospeso, i parametri ematologici alterati si sono innalzati a livelli pre-trattamento. Il rischio di questi effetti appare correlato alla durata del trattamento. I pazienti anziani trattati con linezolid possono essere esposti a un rischio maggiore di

discrasia ematica rispetto ai pazienti più giovani. La trombocitopenia può verificarsi più comunemente nei pazienti con danno renale grave, sia dializzati che non. Pertanto, si raccomanda un accurato monitoraggio della conta ematica 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; pazienti che ricevono una 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 ematica e quella piastrinica.

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 di gestione.

Si raccomanda, inoltre, il monitoraggio settimanale completo della conta ematica (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 anemia grave 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 di 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 casi per cui era noto il tempo di insorgenza della malattia, 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, con o senza 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; 95% intervallo di confidenza: 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 a infezioni causate da patogeni Gram-negativi e infezioni polimicrobiche. Pertanto, nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con accertata o sospetta coinfezione 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 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. E' pertanto importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave 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 linezolid, deve essere interrotto e devono essere instaurate immediatamente 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 manifesta 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 e 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 trattamento con 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 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 monoamminoossidasi (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 e 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 danno renale grave e solo se il beneficio atteso è considerato superiore al rischio teorico (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica grave si raccomanda di somministrare 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 e indotto anomalie morfologiche dello sperma nel ratto maschio adulto a livelli di esposizione approssimativamente equivalenti a quelli attesi nell'uomo; i possibili effetti di linezolid sul sistema riproduttivo maschile umano non sono noti (vedere paragrafo 5.3).

Studi clinici

La sicurezza e l'efficacia di 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori delle monoammino-ossidasi

Il linezolid è un inibitore reversibile, non selettivo, delle monoamminoossidasi (MAO). Sono disponibili dati molto limitati sia riguardo gli studi di interazione farmacologica sia riguardo la sicurezza di linezolid somministrato a pazienti trattati con farmaci concomitanti che potrebbero comportare un rischio derivato dall'inibizione delle MAO. Pertanto, l'uso di linezolid in queste circostanze non è raccomandato, a meno che non siano possibile una stretta sorveglianza e 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 la dose di farmaci con azione vasopressoria, inclusi gli agenti dopaminergici, per ottenere la risposta desiderata quando vengono somministrati in concomitanza con 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 e 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 solo evitare l'assunzione di quantità eccessive di alimenti e bevande con un contenuto 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 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 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 e il suo significato clinico non sono noti.

Warfarin

Quando il warfarin è stato associato alla terapia con linezolid allo steady-state, 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 in gravidanza. 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 solo nel caso in cui il potenziale beneficio supera il rischio teorico.

Allattamento

I dati sugli animali suggeriscono che linezolid e 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 su 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

La tabella sottostante fornisce un elenco di reazioni avverse al farmaco che si sono manifestate con una frequenza basata su tutti i dati di causalità provenienti dagli 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 ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	Candidiasi, candidiasi orale, candidiasi vaginale, infezioni fungine	Vaginite	Colite associata agli antibiotici, inclusa colite pseudomembranosa*		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia* ^f	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	Mal di testa, alterazione del gusto (gusto metallico), capogiri	Convulsioni*, ipoestesia, parestesia			Sindrome serotoninergica**, neuropatia periferica*
Patologie dell'occhio		Visione offuscata*	Difetti del campo visivo*		Neuropatia ottica*, neurite ottica*, perdita della vista*, modifiche dell'acuità

					visiva*, modifica 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, dolore addominale localizzato o generale, stipsi, dispepsia	Pancreatite, gastrite, distensione addominale, secchezza della bocca, glossite, feci non formate, stomatite, decolorazione o disturbi della lingua	Decolorazione superficiale dei denti		
Patologie epatobiliari	Alterazione del test di funzionalità epatica, aumento delle 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, aumento della sete			

Esami diagnostici	<u>Ematochimica</u> Aumento di LDH, creatinasi, lipasi, amilasi o glucosio non a digiuno. Diminuzione di proteine totali, albumina, sodio o calcio. Aumento o diminuzione di potassio o bicarbonato.	<u>Ematochimica</u> Aumento di sodio o calcio. Diminuzione del glucosio non a digiuno. Aumento o diminuzione del cloruro.			
	<u>Ematologia</u> Aumento di neutrofili o eosinofili. Diminuzione di emoglobina, ematocrito o conta dei globuli rossi. Aumento o diminuzione delle piastrine o dei globuli bianchi.	<u>Ematologia</u> Aumento della conta dei reticolociti. Diminuzione dei neutrofili.			

*Vedere paragrafo 4.4

**Vedere paragrafi 4.3 e 4.5

†Vedere si seguito

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

†Negli studi clinici controllati nei quali linezolid è stato somministrato con durata di trattamento fino a 28 giorni, il 2,0% 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 ≤ 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 ≤ 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 <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 di 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: Antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici. Codice ATC: J01XX08

Proprietà Generali

Linezolid è un agente antibatterico sintetico che appartiene a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Esibisce una attività *in vitro* contro i batteri aerobi Gram-positivi aerobici e i microrganismi anaerobi.

Linezolid inibisce selettivamente la sintesi proteica batterica attraverso un meccanismo di azione peculiare. Specificamente, esso si lega a 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 concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per gli stafilococchi e enterococchi sono Suscettibile ≤ 4 mg/L e Resistente >4 mg/L. Per gli streptococchi (incluso *S. pneumoniae*) i breakpoints sono Suscettibile ≤ 2 mg/L e Resistente >4 mg/L.

I breakpoint MIC non specie-correlati sono Suscettibile ≤ 2 mg/L e Resistente >4 mg/L.

I breakpoints 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.

Categoria
<u>Organismi suscettibili</u> Aerobi Gram-Positivi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Coagulase negative staphylococci <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Group C streptococci Group G streptococci 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 nelle indicazioni cliniche approvate.

Mentre linezolid mostra una certa attività *in vitro* contro *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, non ci sono dati sufficienti per dimostrare l'efficacia clinica.

Resistenza

Resistenza crociata

Il meccanismo d'azione di 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 eritromicina-resistenti) indicano che linezolid è generalmente attivo contro organismi che sono resistenti a 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 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.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

In uno studio in aperto, l'efficacia di 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

resistenti sospetti o accertati (incluse polmonite nosocomiale, infezioni complicate della cute e degli annessi cutanei, batteriemia catetero-correlata, batteriemia di origine sconosciuta e 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 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) e 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 danno renale da lieve a moderato, 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 a 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

Danno 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 danno renale lieve o moderato.

In 24 pazienti con danno renale grave, 21 dei quali regolarmente sottoposti a 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, poiché al momento sono disponibili solo dati limitati circa la sicurezza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dati limitati indicano che la farmacocinetica di linezolid, PNU-142300 e PNU-142586 non è alterata in pazienti con danno epatico da lieve a moderato (ossia Child-Pugh classe A o B). La farmacocinetica del linezolid in pazienti con compromissione epatica grave (ossia Child-Pugh classe C) non è stata valutata. Tuttavia, poiché il linezolid viene metabolizzato da un processo non enzimatico, non si ritiene che la compromissione della funzione 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 a 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 l'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, poiché 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 né 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 della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Linezolid ha ridotto la fertilità e le 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 a un aumento dei decessi embrionali, compresa la perdita totale della nidata, diminuzione del peso corporeo fetale e 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. È 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. È noto che la specie è sensibile agli effetti degli antibiotici.

Linezolid e 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. È 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

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido di mais

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Idrossipropilcellulosa (Tipo LF) (E463)

Magnesio stearato (E470 b).

Rivestimento della compressa

Polivinilalcol

Titanio diossido (E171)

Macrogol (MW-3000)

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 bianco opaco in cloruro di polivinile (PVC/Alluminio) o blister a dose unitaria perforati da 10 compresse rivestite con film confezionato in una scatola.

Ogni blister contiene 10, 20, 30 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House, Hillbrow Road
Esher, Surrey, KT10 9NW
Regno Unito

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

044617013 - "600 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in in blister pvc/al divisibile per dose unitaria;

044617025 - "600 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/al divisibile per dose unitaria;

044617037 - "600 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/al;

044617049 - "600 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/al;

044617052 - "600 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/al;

044617064 - "600 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL divisibile per dose unitaria;

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO