

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Linezolid Baxter 2 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di linezolid. Le sacche per infusione da 300 ml contengono 600 mg di linezolid.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di soluzione contiene 0,38 mg di sodio e 50,24 mg di glucosio.

300 ml di soluzione contengono 114 mg di sodio e 15,07 g di glucosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione isotonica, trasparente, da incolore a gialla.

Osmolarità: 285 mOsmol/L- 330 mOsmol/L.

pH tra 4.50 e 5.10

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Polmonite nosocomiale.

Polmonite acquisita in comunità.

Linezolid è indicato negli adulti per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e delle polmoniti nosocomiali quando si sospetta o si ha la certezza 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 antibatterici dei batteri Gram-positivi, per determinare l'appropriatezza del trattamento con Linezolid (vedere paragrafo 5.1 per gli organismi appropriati). Linezolid Baxter 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. Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (vedere paragrafo 4.4).

Linezolid 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 infezioni 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 sul corretto utilizzo degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Linezolid Baxter soluzione per infusione, compresse rivestite con film o sospensione orale 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 consigliato e durata del trattamento negli 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 di 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).

Per infezioni associate a batteriemia concomitante non è necessario aumentare la dose raccomandata o la durata del trattamento.

Le dosi raccomandate per la soluzione per infusione e per le compresse o il granulato per sospensione orale sono identiche e sono le seguenti:

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

Popolazione pediatrica:

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono stati definiti. I dati fino ad ora disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2., ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardo alla posologia.

Anziani:

Non è richiesta alcuna modifica della dose.

Pazienti con compromissione renale:

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

Pazienti con compromissione 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 nota, 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, linezolid deve essere somministrato dopo la dialisi nei pazienti sottoposti a tale trattamento. I metaboliti principali di linezolid vengono eliminati in una certa misura dall'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 lieve o moderata.

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

Finora non esistono dati 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 compromissione 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 il beneficio previsto è considerato superiore al rischio teorico (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Modo di somministrazione:

La dose raccomandata di linezolid deve essere somministrata per via endovenosa due volte al giorno.

Via di somministrazione: uso endovenoso.

La soluzione per infusione deve essere somministrata in un periodo di tempo da 30 a 120 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al linezolid 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.

A meno che non siano disponibili strutture idonee alla stretta osservazione del paziente e al monitoraggio della pressione arteriosa, linezolid non deve essere somministrato a pazienti affetti dalle seguenti condizioni cliniche o in trattamento concomitante con i seguenti:

-Pazienti con ipertensione incontrollata, feocromocitoma, carcinoide, tireotossicosi, depressione

bipolare, disturbi schizoaffettivi, stati confusionali acuti.

- Pazienti che assumono i seguenti medicinali: inibitori del re-uptake della serotonina (vedere paragrafo 4.4), antidepressivi triciclici, agonisti per il recettore 5-HT₁ 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 sugli animali suggeriscono che 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 di impiego

Mielosoppressione

Nei pazienti trattati con linezolid sono stati segnalati casi di mielosoppressione (comprendente anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia). Nei casi di esito noto, è stato osservato che i parametri ematologici alterati erano risaliti verso i valori precedenti il trattamento, una volta che il linezolid era 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 grave insufficienza renale, dializzati o no. Si raccomanda, pertanto, uno stretto monitoraggio delle

conte ematiche nei pazienti con anemia preesistente, granulocitopenia o trombocitopenia; nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono determinare una diminuzione dei livelli di emoglobina, delle conte ematiche o compromettere la conta o la funzionalità piastrinica; nei pazienti con insufficienza renale grave; nei pazienti in terapia con linezolid da più di 10 – 14 giorni. In tali pazienti, il linezolid deve essere somministrato soltanto quando sia possibile uno stretto monitoraggio dei livelli di emoglobina, delle conte ematiche e della conta piastrinica. Se durante il trattamento con linezolid si dovesse manifestare una significativa mielosoppressione, si deve interrompere il trattamento, a meno che non sia considerata assolutamente necessaria la continuazione della terapia; in questo caso le conte ematiche devono essere monitorate strettamente e devono essere adottate idonee strategie di gestione .

Si raccomanda, inoltre, il monitoraggio settimanale dell'emocromo completo (comprendente anche i livelli di emoglobina, le piastrine e la conta leucocitaria totale e differenziata) 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 *post-marketing*, con un'incidenza maggiore nei pazienti sottoposti a terapia con linezolid per periodi superiori a 28 giorni.

Casi di anemia sideroblastica sono stati segnalati *post-marketing*. Nei casi in cui era noto il tempo d'insorgenza, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto il trattamento con linezolid per 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 osservato in uno studio clinico su pazienti con infezioni ematiche da batteri Gram positivi associate al catetere

In uno studio clinico in aperto, condotto su pazienti gravi con infezioni associate al catetere intravascolare, è stato osservato un tasso di mortalità più elevato nei pazienti trattati con linezolid rispetto a quelli trattati con vancomicina, dicloxacillina o oxacillina [78/363 (21,5%) versus 58/363 (16,0%)]. Il fattore principale che ha influenzato il tasso di mortalità è stato il livello dell'infezione da Gram-positivi al basale. Il tasso di 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). Lo squilibrio maggiore è stato osservato nel corso del trattamento e nei 7 giorni successivi all'interruzione del medicinale dello studio. Un numero maggiore di pazienti, nel gruppo di trattamento con linezolid, ha contratto infezioni da patogeni Gram-negativi nel corso dello studio ed è deceduto a causa di infezioni dovute a 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 organismi Gram-negativi, accertate o presunte, solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.1). In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro organismi Gram-negativi.

Diarrea e colite associate agli antibiotici

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 manifestano una diarrea grave durante o dopo il trattamento con 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 i medicinali 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 - tra cui 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 medicinali serotoninergici, compresi gli antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI). La somministrazione concomitante di linezolid e medicinali serotoninergici è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3), ad eccezione dei casi in cui la somministrazione concomitante di linezolid e medicinali serotoninergici è essenziale. In tali casi i pazienti devono essere tenuti sotto stretta 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 il medicinale serotoninergico, si possono verificare i sintomi da sospensione.

Neuropatia periferica e ottica

Nei pazienti in terapia con linezolid sono state riportate neuropatia periferica, nonché neuropatia ottica e neurite ottica, che talvolta progrediscono portando 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 istruiti a riferire eventuali sintomi di compromissione della vista, come alterazioni 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 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 deve essere valutato considerando i potenziali rischi.

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

Convulsioni

In pazienti in trattamento con Linezolid sono stati segnalati casi di convulsioni. Nella maggior parte dei casi è stata segnalata un'anamnesi positiva di convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni. In presenza di anamnesi positiva di convulsioni, 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).

Superinfezioni

Gli effetti della terapia con linezolid esercitati sulla flora normale non sono stati valutati durante gli studi clinici.

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 correlata al medicinale durante gli studi clinici. Qualora si manifestasse una sovrainfezione durante la terapia si dovranno adottare le misure appropriate.

Popolazioni particolari

Il linezolid deve essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con grave insufficienza renale e solo quando il beneficio previsto supera il rischio teorico (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Si raccomanda di somministrare linezolid nei pazienti con grave insufficienza epatica 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 degli spermatozoi nei ratti maschi adulti a livelli di esposizione approssimativamente equivalenti a quelli attesi nell'uomo; non sono noti possibili effetti del linezolid sul sistema riproduttivo maschile nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Studi clinici

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

Gli studi clinici controllati non hanno incluso pazienti con lesioni da piede diabetico, 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.

Eccipienti

Ogni ml di soluzione contiene 50,24 mg (cioè 15,07 g/300 ml) di glucosio. Di questo se ne deve tener conto nei pazienti con diabete mellito o altre condizioni associate all'intolleranza al glucosio. Ogni ml di soluzione contiene anche 0,38 mg (114 mg/300 ml) di sodio. Il contenuto in sodio deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 e 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 farmacologica con il destrometorfano è stata studiata in volontari sani. I soggetti sono stati trattati con destrometorfano (due dosi da 20 mg 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 *post-marketing*: 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 medicinali serotoninergici, compresi gli antidepressivi appartenenti alla classe degli 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 medicinali 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 sufficiente evitare di ingerire quantità eccessive di alimenti e bevande con un elevato contenuto di tiramina (per es., formaggi stagionati, estratti di lievito, bevande alcoliche non distillate e prodotti con soia fermentata, come la salsa di soia).

Medicinali metabolizzati dal citocromo P450

Linezolid non è 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. Pertanto, con il linezolid, non è attesa alcuna interazione farmacologica indotta dal CYP450.

Rifampicina

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

Warfarin

Quando la terapia del linezolid è associata con il warfarin, allo stato stazionario è stata osservata una riduzione del 10% dell'INR (International Normalized Ratio) massimo medio durante la co-somministrazione, con una riduzione del 5% della AUC dell'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

I dati relativi all'uso di linezolid in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Esiste un rischio potenziale per l'uomo.

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 sugli animali 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 condotti 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

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse al medicinale, con frequenza basata sui dati per tutte le cause degli 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. Le 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 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 associato al medicinale.

Ulteriori reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing sono riportate nella tabella sotto la categoria di frequenza "non nota", poiché dai dati disponibili non è possibile calcolare la frequenza effettiva.

Durante il trattamento con linezolid sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e	candidiasi,	vaginite	colite		

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100 e <1/10)	Non comune (≥1/1.000 e <1/100)	Raro (≥1/10.000 e <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
infestazioni	candidiasi orale, candidiasi vaginale, infezioni fungine		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		iponatremia			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		Vision offuscata*	Alterazioni 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			

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, vomito, dolore addominale localizzato o generale, costipazione, dispepsia	pancreatite, gastrite, distensione dell'addome, secchezza delle fauci, glossite, feci molli, stomatite, alterazione del colore o malattie a carico della lingua	alterazione superficiale del colore dei denti		
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 tossica epidermica, angioedema, alopecia
Patologie renali e urinarie	aumento dell'azotemia	insufficienza renale, aumento della creatinina, poliuria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		malattie vulvovaginali			
Patologie sistemiche e	febbre, dolore localizzato	brividi, affaticamento,			

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100 e <1/10)	Non comune (≥1/1.000 e <1/100)	Raro (≥1/10.000 e <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
condizioni relative alla sede di somministrazione		dolore nella sede di iniezione, aumento della sete			
Esami diagnostici	<u>Chimica</u> Aumento di LDH, creatininchinasi, lipasi, amilasi o glucosio non a digiuno. Diminuzione di proteine totali, albumina, sodio o calcio. Aumento o diminuzione di potassio o bicarbonato <u>Ematologia</u> Aumento di neutrofilo o eosinofili. Diminuzione di emoglobina, ematocrito o globuli rossi. Aumento o diminuzione di piastrine o globuli bianchi	<u>Chimica</u> Aumento di sodio o calcio. Diminuzione di glucosio non a digiuno. Aumento o diminuzione di cloruro. <u>Ematologia</u> Aumento di reticolociti. Diminuzione di neutrofilo.	-	-	-

* 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, i casi di anemia segnalati sono stati pari al 2,0% dei pazienti. Durante un

programma sull'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 medicinale 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

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 di linezolid tramite dialisi peritoneale o emoperfusione. Anche i due metaboliti principali di linezolid vengono in parte eliminati dalla con l'emodialisi.

I segni di tossicità osservati nei ratti dopo dosi di 3000 mg/kg/die di linezolid sono stati attività ridotta 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: J01XX08.

Proprietà generali

Il linezolid è un agente antibatterico sintetico appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Possiede attività *in-vitro* contro i batteri aerobi Gram-positivi e i microrganismi anaerobi. Linezolid inibisce selettivamente la sintesi proteica batterica 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 70S funzionale, componente fondamentale del processo di traslazione.

L'effetto post-antibiotico *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 su animali, 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.

Valori soglia

I valori soglia per la minima concentrazione inibente (MIC) stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAS T), sono riportati di seguito:

EUCAST Recommendations (2017-03-10, v 7.1)

	Sensibilità	Resistenza
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus</i> gruppo A, B, C e G*	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
Breakpoints per altre specie batteriche ¹	≤ 2 mg/l	>4 mg/l

**Gli isolati non sensibili sono rari o non sono stati segnalati. L'identificazione e i risultati della sensibilità antimicrobica di ciascuno di questi isolati deve essere confermata e gli isolati debbono essere inviati ad un laboratorio di riferimento.*

¹*Questi valori soglia sono utilizzati solo quando non vi siano altri valori soglia specie-specifici o altre raccomandazioni nelle tabelle specie-specifiche.*

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per determinate specie; 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> *

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

streptococchi di Group C

Streptococchi di Group G

Anaerobi Gram-positivi:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Specie di *Peptostreptococcus*

Microrganismi resistenti

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Specie di *Neisseria*

Enterobacteriaceae

Specie di *Pseudomonas*

* 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 (comprendenti 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. La resistenza a linezolid è stata segnalata 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, è importante fare riferimento alle norme per il controllo delle infezioni.

Informazioni dagli studi clinici

Studi nella popolazione pediatrica:

In uno studio in aperto, condotto su bambini dalla nascita agli 11 anni, l'efficacia di linezolid (10 mg/kg ogni 8h) è stata paragonata a vancomicina (10-15 mg/kg ogni 6-24h), nel trattamento delle infezioni causate da patogeni gram-positivi con resistenza sospetta o dimostrata (tra cui polmonite nosocomiale, infezioni complicate della cute e degli annessi cutanei, batteriemia associata al catetere, batteriemia d'origine sconosciuta e altre infezioni). Le percentuali di guarigione clinica nella popolazione clinicamente valutabile sono state 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 Baxter contiene principalmente (s)-linezolid, che è biologicamente attivo e viene metabolizzato a 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 di 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 della sospensione orale è simile a quello ottenuto con le compresse rivestite con film.

La C_{max} e C_{min} plasmatica di linezolid (media e deviazione standard [DS]) allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa di 600 mg due volte al giorno, rispettivamente, di 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 fino allo stato stazionario, C_{max} e C_{min} sono state, rispettivamente, di 21,2 [5,8] mg/l, e 6,15 [2,94] mg/l.

Lo stato stazionario viene raggiunto entro il secondo giorno di somministrazione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione

allo stato stazionario è in media di circa 40-50 litri negli adulti sani e corrisponde approssimativamente 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 nell'ambito di studi condotti 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} allo stato stazionario. In un piccolo studio su soggetti con shunt ventricolo-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 è principalmente metabolizzato tramite 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 formi attraverso un processo non enzimatico. Il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) è meno abbondante.

Sono stati caratterizzati anche altri metaboliti minori inattivi.

Eliminazione

Nei pazienti con funzionalità renale normale o insufficienza renale lieve-moderata, linezolid, è principalmente escreto allo stato stazionario nelle urine come PNU-142586 (40%), farmaco invariato (30%) e PNU-142300 (10%). 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 circa 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 particolari

Compromissione renale: Dopo dosi singole di 600 mg è stato osservato un incremento di 7-8 volte dell'esposizione ai due metaboliti principali di 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 parentale.

Sebbene si sia rilevata una certa eliminazione dei principali metaboliti del linezolid tramite emodialisi, dopo dosi singole 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 principali, dopo somministrazione per diversi giorni, erano circa 10 volte superiori rispetto a quelle

osservate in pazienti con funzionalità renale normale. Il picco dei livelli plasmatici di linezolid non erano stati influenzati.

Il significato clinico di questi risultati non è stato stabilito, poiché attualmente i dati sulla sicurezza disponibili sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica:

Dati limitati indicano che la farmacocinetica di linezolid, PNU-142586 e PNU-142300, non è alterata in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (cioè classe A o B di Child-Pugh). La farmacocinetica di linezolid non è stata valutata in pazienti con insufficienza epatica grave (cioè classe C di Child-Pugh).

Tuttavia, dato che linezolid è metabolizzato tramite processo non enzimatico, una compromissione della funzionalità epatica non deve alterarne significativamente il suo metabolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica (inferiori a 18 anni): I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) sono insufficienti, 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 (di età compresa tra 1 settimana e 12 anni), la clearance di 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 bambini 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 dosi di 600 mg due volte al giorno.

Nei neonati fino a 1 settimana di età, la clearance sistemica del linezolid (sulla base dei chilogrammi 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 nel 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, di 600 mg ogni 12 ore, negli adolescenti comporterà un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati con lo stesso dosaggio.

Nei pazienti pediatrici con shunt ventricolo-peritoneale ai quali è stato somministrato linezolid 10 mg/kg ogni 12 ore o ogni 8 ore, sono state osservate concentrazioni variabili di linezolid nel liquido cerebrospinale dopo somministrazioni singole o multiple di

linezolid. Nel liquido cerebrospinale non sono state costantemente raggiunte o mantenute concentrazioni terapeutiche. Pertanto, l'uso del linezolid per il trattamento empirico dei pazienti pediatrici con infezioni del sistema nervoso centrale non è raccomandato.

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% quando corretta in base al peso corporeo. Le concentrazioni plasmatiche sono maggiori nelle donne, questo può essere parzialmente attribuito a una differenza di peso corporeo. Tuttavia, poiché l'emivita media di linezolid non è significativamente diversa tra uomini e donne, le concentrazioni plasmatiche nelle donne non devono sostanzialmente superare quelle ben tollerate e, pertanto, non è richiesta alcuna modifica della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Linezolid ha ridotto la fertilità e le prestazioni riproduttive nei ratti maschi, a livelli di esposizione all'incirca equivalenti a quelli previsti nell'uomo. Negli animali sessualmente maturi questi effetti sono risultati reversibili. Al contrario, gli effetti non erano stati reversibili negli animali giovani trattati con linezolid per quasi l'intero periodo di maturazione sessuale.

È stata osservata una morfologia anormale degli spermatozoi nei testicoli dei ratti maschi adulti, ipertrofia delle cellule epiteliali e iperplasia dell'epididimo.

Il linezolid ha dimostrato influenza sulla maturazione degli spermatozoi nel ratto.

La somministrazione di testosterone non ha modificato in alcun modo gli effetti sulla fertilità mediati da linezolid.

Nei cani trattati per un mese non è stata evidenziata ipertrofia dell'epididimo, benché fossero evidenti alterazioni del peso della prostata, dei testicoli e degli epididimi.

Gli studi di tossicità riproduttiva nei topi e nei 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 di decessi embrionali – inclusa la perdita totale della nidiata, la diminuzione di peso corporeo fetale - e una esacerbazione della normale predisposizione genetica ad alterazioni dello sterno nel ceppo di topi utilizzato.

Nei ratti è stata osservata una lieve tossicità materna, a livelli di esposizione inferiori a quelle cliniche previste. È stata osservata lieve tossicità fetale, manifestata come diminuzione di peso corporeo fetale, ridotta ossificazione delle sternali, 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, aumento ponderale ridotto e ridotta assunzione di cibo), a livelli di esposizione bassi pari a 0,06 volte rispetto l'esposizione prevista nell'uomo in base all'AUC. Questa specie è notoriamente 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 linezolid è stato somministrato per via orale per 6 mesi, è stata osservata una degenerazione assonale da minima a lieve del nervo sciatico, a dosi di 80 mg/kg/die; una degenerazione minima del nervo sciatico è stata inoltre osservata, con queste dosi, in un esemplare maschio in occasione di una necropsia ad interim a 3 mesi. È stata condotta una valutazione morfologica sensibile su tessuti fissati tramite perfusione per la ricerca di una 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 medicinale non era chiara a causa della natura acuta del risultato 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 delle comuni alterazioni di base.

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 altre 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glucosio monoidrato
Sodio citrato (E331)
Acido citrico (E330)
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH) (E524)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) (E507)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non devono essere aggiunti additivi in questa soluzione. Se il linezolid dovesse essere somministrato in associazione con altri medicinali, ciascun medicinale dovrà essere

somministrato separatamente in base alle relative istruzioni per l'uso. Similmente, se si deve utilizzare la stessa linea endovenosa per l'infusione sequenziale di diversi medicinali, la linea deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di linezolid con una soluzione per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6).

Linezolid soluzione per infusione, è fisicamente incompatibile con le seguenti sostanze: amfotericina B, clorpromazina cloridrato, diazepam, pentamidina isetionato, eritromicina lattobionato, fenitoina sodica e sulfametossazolo/trimetoprim. Inoltre, è chimicamente incompatibile con ceftriaxone sodico. In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 24 mesi.

Dopo l'apertura: da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in-uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale (rivestimento e scatola) fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le sacche da infusione da 300 ml in poliolefina (senza PVC) contenenti una parte svitabile e una porzione supplementare di medicinale sono confezionate in involucri di alluminio (sono avvolte con una pellicola in alluminio)

Ogni scatola contiene 5 o 30 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso

Rimuovere l'involucro solo al momento dell'uso, quindi verificare eventuali perdite premendo con decisione sulla sacca. Se la sacca presenta delle perdite non utilizzarla, perchè la sterilità può essere compromessa. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso e soltanto la soluzione limpida, senza particelle, deve essere usata. Non usare queste sacche in connessioni seriali. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata. 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.

Non ricollegare sacche parzialmente utilizzate.

Linezolid soluzione per infusione è compatibile con le seguenti soluzioni: glucosio 5% per infusione endovenosa, sodio cloruro 0,9% per infusione endovenosa, Ringer lattato soluzione per iniezione (soluzione di Hartmann per iniezione).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht, Paesi Bassi

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

AIC n. 044181016 - "2 mg/ml Soluzione Per Infusione" 5 Sacche Da 300 ml
AIC n.044181028 - "2 mg/ml Soluzione Per Infusione" 30 Sacche Da 300 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATE DI REVISIONE DEL TESTO