

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynoxid 2 mg/ml Διάλυμα για Ενδοφλέβια Έγχυση
Zynoxid 600 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση
Κάθε 1 ml περιέχει 2 mg linezolid. Οι σάκοι έγχυσης των 300 ml περιέχουν 600 mg linezolid.

Δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg linezolid.

Για έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση
Ισότονο, διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Λευκό, ωοειδές, δισκίο που φέρει την ένδειξη «ZYVOXID 600 mg» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νοσοκομειακή πνευμονία
Πνευμονία της κοινότητας

Το Zynoxid ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας για τις οποίες είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτηρίδια. Για να προσδιοριστεί αν το Zynoxid αποτελεί κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων ή πληροφορίες για την επίπτωση της αντοχής σε αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταξύ των Gram θετικών βακτηριδίων (Βλέπε παράγραφο 5.1 για τους σχετικούς μικροοργανισμούς).

Η linezolid δεν είναι δραστική έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram αρνητικά παθογόνα. Ειδική θεραπεία για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα, εάν υπάρχει τεκμηρίωση ή υποψία ύπαρξης Gram αρνητικού παθογόνου.

Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Zynoxid ενδείκνυται για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων **μόνο** εάν ο μικροβιολογικός έλεγχος έχει επιβεβαιώσει ότι η λοίμωξη προκαλείται από Gram θετικά βακτήρια.

Η linezolid δεν είναι δραστική έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram αρνητικά παθογόνα. Η linezolid θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Η θεραπεία με linezolid πρέπει να αρχίζει μόνο σε νοσοκομείο και μετά από συμβουλή κατάλληλου ειδικού γιατρού όπως ενός μικροβιολόγου ή λοιμωξιολόγου.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με τη σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zynoxid διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική θεραπεία.

Οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία από την παρεντερική οδό μπορεί να συνεχίσουν με οποιαδήποτε από τις από του στόματος χορηγούμενες μορφές όταν ενδείκνυται κλινικά. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα της linezolid από το στόμα είναι περίπου 100%.

Συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια θεραπείας για ενήλικες:

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο, την εντόπιση της λοίμωξης και τη βαρύτητά της, καθώς και από την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Οι παρακάτω συστάσεις για τη διάρκεια θεραπείας απεικονίζουν εκείνες που εφαρμόστηκαν στις κλινικές μελέτες. Θεραπευτικά σχήματα μικρότερης διάρκειας μπορεί να θεωρηθούν κατάλληλα για ορισμένα είδη λοιμώξεων, ωστόσο δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 28 ημέρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της linezolid όταν χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών, δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καμία αύξηση στη συνιστώμενη δοσολογία ή στη διάρκεια της θεραπείας δεν απαιτείται για λοιμώξεις που σχετίζονται με ταυτόχρονη βακτηριαιμία.

Η συνιστώμενη δοσολογία για το διάλυμα για έγχυση καθώς και για τα δισκία είναι πανομοιότυπη ως εξής:

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Λοιμώξεις	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
------------------	------------------	---------------------------

Νοσοκομειακή πνευμονία	600 mg ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως	10-14 Συνεχόμενες Ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας		
Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων	600 mg ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως	

Δισκία

Λοιμώξεις	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Νοσοκομειακή πνευμονία	600 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως	10-14 Συνεχόμενες Ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας		
Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και Μαλακών μορίων	600 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως	

Παιδιά: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της linezolid σε παιδιά και σε εφήβους (< 18 ετών) ώστε να διατυπωθούν συστάσεις δοσολογίας (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Επομένως, μέχρις ότου αποκτηθούν επιπλέον στοιχεία, η χρήση της linezolid σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα δε συνιστάται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. Κάθαρση κρεατινίνης <30ml/λεπτό): Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας. Λόγω της άγνωστης κλινικής σημασίας της υψηλότερης έκθεσης (μέχρι το 10πλάσιο) στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της linezolid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η linezolid θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο.

Δεδομένου ότι περίπου το 30% της δόσης της linezolid απομακρύνεται με αιμοκάθαρση διάρκειας 3 ωρών, η linezolid θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους θεραπεία. Οι κυριότεροι μεταβολίτες της linezolid απομακρύνονται κατά έναν ορισμένο βαθμό με αιμοκάθαρση, ωστόσο οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών αυτών εξακολουθούν να είναι σημαντικά υψηλότερες μετά από κάθαρση, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Επομένως, η linezolid θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει εμπειρία από την χορήγηση της linezolid σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) ή σε εναλλακτικές θεραπείες για νεφρική ανεπάρκεια (εκτός από την αιμοκάθαρση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία και η χρήση της linezolid συνιστάται μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος Χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία της linezolid πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Οδός χορήγησης: Ενδοφλέβια χρήση.

Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 30 έως 120 λεπτών.

Δισκία

Οδός χορήγησης: Από του στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Ασθενείς με υπερευαισθησία στη linezolid ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).

Η linezolid δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο αναστέλλει τις μονοαμινο-οξειδάσες Α ή Β (π.χ. φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδη, σελεγγιλίνη, μοκλοβεμίδη) ή εντός δύο εβδομάδων από την τελευταία λήψη τέτοιου φαρμάκου.

Εκτός εάν διατίθενται κατάλληλα μέσα για συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η linezolid δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με τις ακόλουθες υποκείμενες κλινικές καταστάσεις ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα τα εν συνεχεία αναφερόμενα φάρμακα:

- Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, φαιοχρωμοκύτωμα, καρκινοειδές, θυρεοτοξίκωση, διπολική διαταραχή, σχιζομανιοκαταθλιπτική διαταραχή, οξείες καταστάσεις σύγχυσης.
- Ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα εξής φάρμακα: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (βλέπε παράγραφο 4.4), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₁ σεροτονίνης (triptans), συμπαθομιμητικούς παράγοντες με άμεση ή έμμεση δράση (συμπεριλαμβανομένων και των αδρενεργικών βρογχοδιασταλτικών, ψευδοεφεδρίνη, και φαινυλοπροπανολαμίνη), αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (π.χ. επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη), ντοπαμινεργικούς παράγοντες (π.χ. ντοπαμίνη, δοβουταμίνη), πεθιδίνη ή βουσπιρόνη.

Τα στοιχεία από πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η linezolid και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα και, επομένως, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Μυελοκαταστολή (που περιλαμβάνει αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία και θρομβοκυτταροπενία) έχει αναφερθεί σε άτομα που λαμβάνουν linezolid. Σε περιπτώσεις όπου η έκβαση είναι γνωστή, όταν διακόπηκε η χορήγηση της linezolid, οι αιματολογικές παράμετροι που είχαν επηρεασθεί αυξήθηκαν προς τα επίπεδά τους πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο κίνδυνος για τις επιδράσεις αυτές φαίνεται πως σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με linezolid ενδέχεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δυσκρασιών του αίματος από ότι οι πιο νέοι ασθενείς. Η θρομβοκυτταροπενία μπορεί να παρατηρηθεί με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το αν υποβάλλονται ή όχι σε αιμοκάθαρση. Επομένως, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία ή θρομβοκυτταροπενία, οι οποίοι λαμβάνουν παράλληλα φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, τον αριθμό ή τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για διάστημα άνω των 10-14 ημερών. Συνιστάται η χορήγηση της linezolid στους ασθενείς αυτούς να γίνεται μόνον όταν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων.

Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σημαντική μυελοκαταστολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με linezolid, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί εκτός αν θεωρηθεί απόλυτα αναγκαία η συνέχιση της θεραπείας, οπότε θα πρέπει να εφαρμόζονται εντατική παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας και κατάλληλες μέθοδοι αντιμετώπισης.

Επιπλέον, συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση της πλήρους αιματολογικής εικόνας (συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων, συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων και λευκοκυτταρικού τύπου) σε ασθενείς που λαμβάνουν linezolid ανεξάρτητα από την αιματολογική τους εικόνα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε μελέτες παρηγορητικής χρήσης αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση σοβαρής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν linezolid για διάστημα μεγαλύτερο από τη μέγιστη συνιστώμενη διάρκεια των 28 ημερών. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν μετάγγιση αίματος συχνότερα. Περιπτώσεις αναιμίας που απαιτούν μετάγγιση αίματος έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και οι περισσότερες αφορούν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με linezolid για περισσότερες από 28 ημέρες.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά σιδηροβλαστικής αναιμίας. Όπου ο χρόνος εμφάνισης ήταν γνωστός, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει linezolid για περισσότερο από 28 ημέρες. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέκαμψαν πλήρως ή μερικώς μετά τη διακοπή της linezolid με ή χωρίς θεραπεία για την αναιμία τους.

Ανισορροπία θνητότητας σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με Gram θετικές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος συνδεόμενες με χρήση καθετήρα

Σε μία ανοιχτή μελέτη σε σοβαρά πάσχοντες από λοιμώξεις συνδεδεμένες με χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με linezolid σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με βανκομυκίνη/ δικλοξακιλλίνη/ οξακιλλίνη [78/363 (21.5%) έναντι 58/363 (16.0%)]. Ο κύριος παράγοντας που επηρέασε τα ποσοστά θνητότητας ήταν η κατάσταση της λοίμωξης από Gram θετικά παθογόνα κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα ποσοστά θνητότητας ήταν παρόμοια στους ασθενείς με λοιμώξεις οφειλόμενες αμιγώς σε Gram θετικούς μικροοργανισμούς (λόγος σχετικών πιθανοτήτων [odds ratio] 0,96, διάστημα εμπιστοσύνης 95 %: 0,58-1,59) αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p=0,0162$) στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν linezolid με οποιοδήποτε άλλο παθογόνο ή χωρίς ανεύρεση παθογόνου κατά την έναρξη της θεραπείας (λόγος σχετικών πιθανοτήτων [odds ratio] 2,48, διάστημα εμπιστοσύνης 95 %: 1,38-4,46). Η μεγαλύτερη ανισορροπία εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέσα σε 7 ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης του υπό μελέτη φαρμάκου. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της linezolid εμφάνισαν λοιμώξεις από Gram αρνητικά παθογόνα κατά τη διάρκεια της μελέτης και απεβίωσαν από λοιμώξεις που οφείλονταν σε Gram αρνητικά παθογόνα και από πολυμικροβιακές λοιμώξεις. Επομένως, σε επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων η linezolid θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλέπε παράγραφο 4.1). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών θα πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Διάρροια και κολίτιδα σχετιζόμενες με αντιβιοτικά

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί με σχεδόν όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της linezolid. Επομένως, είναι σημαντικό να εξετασθεί το ενδεχόμενο της διάγνωσης αυτής σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια μετά τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιβακτηριακού παράγοντα. Σε περίπτωση υποψίας ή αποδεδειγμένης κολίτιδας που σχετίζεται με τη χορήγηση αντιβιοτικού, μπορεί να απαιτηθεί η διακοπή της θεραπείας με linezolid και η εφαρμογή κατάλληλων μέτρων αντιμετώπισης.

Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά και κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της διάρροιας που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile*, έχουν συσχετισθεί με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της linezolid, η οποία ενδέχεται να ποικίλει σε βαρύτητα, από ελαφρά διάρροια ως θανατηφόρος κολίτιδα. Επομένως, είναι σημαντικό να συνυπολογιστεί αυτή η διάγνωση σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χρήση της linezolid. Εάν υπάρχει υποψία ή τεκμηριωμένη διάγνωση διάρροιας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά ή κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά, η τρέχουσα θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της linezolid, θα πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν αμέσως κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα. Σε αυτή την περίπτωση φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό του εντέρου αντενδείκνυνται.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί με τη χρήση της linezolid. Ασθενείς οι οποίοι, ενώ λαμβάνουν linezolid, αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης που περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο, κοιλιακό άλγος, χαμηλό επίπεδο διττανθρακικών ή υπεραερισμό, θα πρέπει να λάβουν άμεση ιατρική φροντίδα. Εάν παρουσιασθεί γαλακτική οξέωση, τα οφέλη της συνέχισης της χρήσης της linezolid θα πρέπει να αντισταθμιστούν έναντι των ενδεχόμενων κινδύνων.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η linezolid αναστέλλει τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνική σύνθεση. Ως αποτέλεσμα αυτής της αναστολής μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η γαλακτική οξέωση, η αναιμία και η νευροπάθεια (οπτική και περιφερική). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται για περισσότερο από 28 ημέρες.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Έχουν αναφερθεί αυθόρμητες αναφορές σεροτονινεργικού συνδρόμου το οποίο σχετίζεται με τη συγχορήγηση linezolid και σεροτονινεργικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). Επομένως, η συγχορήγηση της linezolid με σεροτονινεργικά φάρμακα αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), εκτός από τις περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση linezolid και σεροτονινεργικών παραγόντων είναι απαραίτητη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα του σεροτονινεργικού συνδρόμου όπως η γνωσιακή δυσλειτουργία, η υπερπυρεξία, η αύξηση αντανεκλαστικών και η έλλειψη συντονισμού. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του ενός ή και των δύο φαρμάκων. Εάν το συγχορηγούμενο σεροτονινεργικό φάρμακο διακοπεί, μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα απόσυρσης.

Περιφερική και οπτική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια, όπως και οπτική νευροπάθεια και οπτική νευρίτιδα εξελισσόμενες ενίοτε σε απώλεια όρασης, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν το Zyvoxid. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο για διάστημα μεγαλύτερο από τη μέγιστη συνιστώμενη διάρκεια των 28 ημερών.

Θα πρέπει να γίνεται σύσταση σε όλους τους ασθενείς να αναφέρουν συμπτώματα οπτικής διαταραχής, όπως μεταβολές στην οπτική οξύτητα, μεταβολές στην αντίληψη των χρωμάτων, θάμβος όρασης ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται άμεση εκτίμηση με την παραπομπή σε οφθαλμίατρο, όπως απαιτείται. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνουν ZYVOXID για διάστημα μεγαλύτερο του συνιστώμενου των 28 ημερών, η οπτική τους λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Σε περίπτωση περιφερικής ή οπτικής νευροπάθειας η συνέχιση της χρήσης του ZYVOXID πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι των πιθανών κινδύνων.

Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νευροπαθειών όταν η linezolid χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ή έχουν λάβει πρόσφατα αντιμυκοβακτηριακή φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Σπασμοί

Σπασμοί έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν το Zyvoxid. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις αναφέρθηκε ιστορικό σπασμών ή παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σπασμών. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς προκειμένου να ενημερώνουν τον ιατρό τους εάν έχουν ιστορικό σπασμών.

Αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης

Η linezolid είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (MAOI). Ωστόσο, στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για αντιβακτηριακή θεραπεία, δεν ασκεί αντικαταθλιπτική δράση. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από

μελέτες αλληλεπίδρασης του φαρμάκου και αναφορικά με την ασφάλεια της linezolid όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις και/ή με συγχορηγούμενα φάρμακα που θα μπορούσαν να τους θέσουν σε κίνδυνο από την αναστολή της ΜΑΟ. Επομένως, η linezolid δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Χρήση με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποτρέπονται από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Επιμόλυνση

Οι επιδράσεις της θεραπείας με linezolid στη φυσιολογική χλωρίδα δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, περίπου το 3% των ασθενών που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση της linezolid εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο μονιλίαση κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί επιμόλυνση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η linezolid θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συνιστάται η χορήγηση της linezolid σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διαταραχή της γονιμότητας

Η linezolid μείωσε με αναστρέψιμο τρόπο τη γονιμότητα και προκάλεσε μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με εκείνα που αναμένονται στον άνθρωπο. Η πιθανή επίδραση της linezolid στο αναπαραγωγικό σύστημα του ανδρός δεν είναι γνωστή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κλινικές μελέτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της linezolid όταν χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών, δεν έχουν αξιολογηθεί.

Οι ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν περιελάμβαναν ασθενείς με αλλοιώσεις διαβητικού ποδιού, κατακλίσεων ή ισχαιμικές αλλοιώσεις, σοβαρά εγκαύματα ή γάγγραινα. Επομένως, η εμπειρία στη χρήση της linezolid στη θεραπεία των καταστάσεων αυτών είναι περιορισμένη.

Έκδοχα

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 45,7 mg (δηλ. 13,7 g/300 ml) γλυκόζη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με δυσανεξία γλυκόζης. Κάθε ml διαλύματος περιέχει επίσης 0,38 mg

(114 mg/300 ml) νάτριο. Το περιεχόμενο νάτριο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε ελεγχόμενη διαίτα νατρίου.

4.5 **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης

Η linezolid είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (MAOI). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα και σχετικά με την ασφάλεια της linezolid όταν χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να τους θέσουν σε κίνδυνο λόγω της αναστολής της MAO. Επομένως, η linezolid δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν είναι δυνατή η στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, η linezolid επέτεινε τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση που προκλήθηκαν από ψευδοεφεδρίνη και υδροχλωρική φαινυλοπροπανολαμίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της linezolid με ψευδοεφεδρίνη ή φαινυλοπροπανολαμίνη προκάλεσε μέση αύξηση της συστολικής πίεσης της τάξης των 30-40 mm Hg, σε σύγκριση με 11-15 mm Hg με linezolid μόνη, 14-18 mm Hg με ψευδοεφεδρίνη ή φαινυλοπροπανολαμίνη μόνη και 8-11 mm Hg με εικονικό φάρμακο. Παρόμοιες μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σε υπερτασικά άτομα. Συνιστάται οι δόσεις φαρμάκων με αγγειοσυσπαστική δράση, συμπεριλαμβανομένων και των ντοπαμινεργικών παραγόντων, να ρυθμίζονται προσεκτικά για την επίτευξη της επιθυμητής ανταπόκρισης όταν συγχωρηγούνται με τη linezolid.

Ενδεχόμενες σεροτονινεργικές αλληλεπιδράσεις

Η πιθανή φαρμακευτική αλληλεπίδραση με δεξτρομεθορφάνη μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στα άτομα αυτά χορηγήθηκε δεξτρομεθορφάνη (δύο δόσεις των 20 mg σε μεσοδιάστημα 4 ωρών) με ή χωρίς linezolid. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση συνδρόμου σεροτονίνης (π.χ. σύγχυση, παραλήρημα, νευρικότητα, τρόμος, ερυθρότητα, εφίδρωση και υπερπυρεξία) σε φυσιολογικά άτομα που έλαβαν linezolid και δεξτρομεθορφάνη.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά: Υπήρξε μία αναφορά ασθενούς που παρουσίασε εικόνα παρόμοια με του συνδρόμου σεροτονίνης, ενώ ελάμβανε linezolid και δεξτρομεθορφάνη, η οποία υποχώρησε με τη διακοπή και των δύο φαρμάκων.

Κατά την κλινική χρήση της linezolid με σεροτονινεργικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), έχουν αναφερθεί περιστατικά σεροτονινεργικού συνδρόμου. Επομένως, ενώ η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), ο χειρισμός των ασθενών για τους οποίους είναι απαραίτητη η θεραπεία με linezolid και σεροτονινεργικούς παράγοντες, περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Χρήση με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης

Καμία σημαντική επίδραση στην αύξηση της πίεσης δεν παρατηρήθηκε σε άτομα που έλαβαν μαζί linezolid και λιγότερο από 100 mg τυραμίνη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι απαιτείται μόνο η αποφυγή της πρόσληψης υπερβολικών ποσοτήτων τροφής και ποτών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (π.χ. τυρί, εκχυλίσματα

μαγιάς, μη απεσταγμένα οινοπνευματώδη ποτά και προϊόντα ζύμωσης σόγιας όπως σάλτσα σόγιας).

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450

Η linezolid δεν μεταβολίζεται σε ανιχνεύσιμο βαθμό από το ενζυματικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP) και δεν αναστέλλει τις δράσεις κλινικά σημαντικών ανθρώπινων ισομορφών του CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ομοίως, η linezolid δεν επάγει τη δράση των ισοενζύμων P450 σε αρουραίους. Επομένως, καμία φαρμακευτική αλληλεπίδραση προκαλούμενη από το CYP450 δεν αναμένεται με τη linezolid.

Ριφαμπικίνη

Η επίδραση της ριφαμπικίνης στη φαρμακοκινητική της linezolid μελετήθηκε σε 16 υγιείς ενήλικες άνδρες εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε linezolid 600 mg δύο φορές ημερησίως για 2,5 ημέρες, με και χωρίς ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά ημερησίως για 8 ημέρες. Η ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} και την AUC της linezolid κατά μέσο όρο 21% [90% CI, 15, 17] και 32% [90% CI, 27, 37], αντίστοιχα. Ο μηχανισμός και η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστα.

Βαρφαρίνη

Όταν προσετέθη βαρφαρίνη στη θεραπεία με linezolid σε σταθεροποιημένη κατάσταση, παρατηρήθηκε 10% μείωση στη μέση μέγιστη INR κατά τη συγχορήγηση με 5% μείωση στην AUC INR. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία από ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη και linezolid για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας, αν υπάρχει, των ευρημάτων αυτών.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της linezolid σε έγκυες γυναίκες. Από τις μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτουν τοξικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ένας δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο υπάρχει.

Η linezolid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν υπάρχει σαφής ανάγκη, δηλαδή μόνον όταν τα ενδεχόμενα οφέλη υπερκαλύπτουν τον θεωρητικό κίνδυνο.

Οι μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η linezolid μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα, επομένως ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο ζάλης ή συμπτωμάτων οπτικής διαταραχής (όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.4 και 4.8) όταν λαμβάνουν linezolid και θα πρέπει να τους δοθεί η συμβουλή να μην οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που παρουσιαστεί κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει μία αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με συχνότητα $\geq 0,1\%$ ή θεωρούνται ως σοβαρές σε κλινικές μελέτες

στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 2.000 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν linezolid στις συνιστώμενες δόσεις για διάστημα μέχρι και 28 ημέρες.

Περίπου το 22% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν κεφαλαλγία (2,1%), διάρροια (4,2%), ναυτία (3,3%) και μονιλίαση (ειδικά στοματική [0,8%] και κολπική [1,1%] μονιλίαση, βλέπε πίνακα πιο κάτω).

Οι συχνότερα αναφερόμενες σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία και έμετος. Περίπου το 3% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία επειδή εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο.

Στον πίνακα περιλαμβάνονται επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά με συχνότητα εμφάνισης που κατατάσσεται στην κατηγορία 'Μη γνωστές', εφόσον η ακριβής συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με linezolid με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση, Καντιντίαση του στόματος, κολπική καντιντίαση, μυκητιασικές λοιμώξεις	Κολίτιδα			Κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία*, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία*, ηωσινοφιλία			Μυελοκαταστολή*, πανκυτταροπενία*, αναιμία* [†] , σιδηροβλαστική αναιμία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού					Γαλακτική οξέωση*, υπονατρίαμια

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1,000)	Πολύ σπάνιες (<1/10,000)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
και της θρέψης					
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, αλλαγή γεύσης (μεταλλική γεύση)	Ζάλη, υπαισθησία, παραισθησία			Σεροτονινεργικό σύνδρομο**, σπασμοί*, περιφερική νευροπάθεια*
Οφθαλμικές διαταραχές		Θάμβος οράσεως*			Οπτική νευροπάθεια*, οπτική νευρίτιδα*, απώλεια όρασης*, μεταβολές στην οπτική οξύτητα*, μεταβολές στην οπτική αντίληψη χρωμάτων*, μεταβολές στο έλλειμμα στα οπτικά πεδία *
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές			
Καρδιακές διαταραχές			Αρρυθμία (ταχυκαρδία)		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα	Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία, έμετος	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, εντοπισμένο ή γενικευμένο κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, μη σχηματισμένες κενώσεις,			Επιφανειακός δυσχρωματισμός οδόντος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1,000)	Πολύ σπάνιες (<1/10,000)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
		στοματίτιδα, αποχρωματισμός ή αλλοιώσεις της γλώσσας			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις ηπατικές δοκιμασίες : αυξημένη AST, ALT ή αλκαλική φωσφατάση	Αυξημένη ολική χολερυθρίνη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, δερματίτιδα, εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα			Πομφολυγώδεις διαταραχές όπως αυτές που περιγράφονται ως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, αλωπεκία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος	Πολυουρία, αυξημένη κρεατινίνη	Νεφρική ανεπάρκεια		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αιδιοκολπική διαταραχή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Ρίγη, κόπωση, πυρετός, άλγος στο σημείο της ένεσης, αυξημένη δίψα, εντοπισμένο άλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένη	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένο νάτριο			

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1,000)	Πολύ σπάνιες (<1/10,000)	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
	<p>LDH, κρεατινική κινάση, λιπάση, αμυλάση ή μεταγευματική γλυκόζη. Μειωμένη ολική πρωτεΐνη, λευκωματίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Αυξημένο ή μειωμένο κάλιο ή διττανθρακικά.</p> <p><u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένα ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης ή αριθμός ερυθροκυττάρων. Αυξημένος ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκοκυττάρων.</p>	<p>ή ασβέστιο. Μειωμένη μεταγευματική γλυκόζη. Αυξημένα ή μειωμένα χλωριούχα.</p> <p><u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων. Μειωμένα ουδετερόφιλα.</p>			

* Βλέπε παράγραφο 4.4

** Βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5

† Βλέπε παρακάτω

Οι εξής ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη linezolid θεωρήθηκαν σοβαρές σε σπάνιες περιπτώσεις: εντοπισμένο κοιλιακό άλγος, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και υπέρταση.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες η linezolid χορηγήθηκε για διάστημα μέχρι 28 ημέρες αναφέρθηκε αναιμία σε λιγότερο από το 0,1% των ασθενών. Σε ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης σε ασθενείς με απειλητικές λοιμώξεις για τη ζωή και υποκείμενους παράγοντες νοσηρότητας, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αναιμία όταν έλαβαν linezolid για χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο των 28 ημερών ήταν 2,5% (33/1326), έναντι ποσοστού 12,3% (53/430) όταν έλαβαν θεραπεία με linezolid για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών. Η αναλογία των περιπτώσεων, οι οποίες αναφέρουν σοβαρή αναιμία σχετιζόμενη με το φάρμακο που απαιτεί μετάγγιση αίματος, ήταν 9% (3/33) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο των 28 ημερών και 15% (8/53) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών.

Δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες που βασίστηκαν σε περισσότερους από 500 παιδιατρικούς ασθενείς (από τη γέννηση έως 17 ετών) δεν υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας της linezolid για παιδιατρικούς ασθενείς διαφέρει από αυτό για ενήλικες ασθενείς.

4.9 Υπερδοσολογία

Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ωστόσο, οι εξής πληροφορίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες:

Συνιστάται υποστηρικτική θεραπεία καθώς και διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Περίπου το 30% της δόσης της linezolid απομακρύνεται με αιμοκάθαρση διάρκειας 3 ωρών, ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία για την απομάκρυνση της linezolid με περιτοναϊκή κάθαρση ή με αιμοδιήθηση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες της linezolid απομακρύνονται επίσης σε έναν ορισμένο βαθμό με την αιμοκάθαρση.

Οι ενδείξεις τοξικότητας σε αρουραίους μετά από δόσεις linezolid 3000 mg/kg ημερησίως ήταν μειωμένη δραστηριότητα και αταξία, ενώ οι σκύλοι που έλαβαν 2000 mg/kg ημερησίως εμφάνισαν έμετο και τρόμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιβακτηριδιακά.
Κωδικός ATC : J 01 XX08

Γενικές Ιδιότητες

Η linezolid είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε νέα τάξη αντιβιοτικών, τις οξαζολιδιόνες. Έχει in vitro δράση κατά των αερόβιων Gram-θετικών βακτηριδίων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Η linezolid αναστέλλει επιλεκτικά την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηριδίων με μοναδικό μηχανισμό δράσης.

Συγκεκριμένα, δεσμεύεται σε ένα σημείο στο ριβόσωμα του βακτηριδίου (23S της υπομονάδας 50S) και αναστέλλει τον σχηματισμό λειτουργικού 70S συμπλόκου έναρξης, που αποτελεί ουσιαστική μονάδα του μεταφραστικού μηχανισμού.

Η in vitro μετααντιβιοτική δράση (ΜΑΔ) της linezolid για *Staphylococcus aureus* ήταν περίπου 2 ώρες. Όταν μετρήθηκε σε πειραματόζωα, η ΜΑΔ ήταν 3,6 και 3,9 ώρες για τους *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*, αντίστοιχα. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα, η φαρμακοδυναμική παράμετρος κλειδί για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος κατά τη διάρκεια του οποίου τα επίπεδα της linezolid στο πλάσμα υπερέβαιναν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) για τον λοιμογόνο οργανισμό.

Όρια ευαισθησίας

Τα καθιερωμένα όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Αντιμικροβιακών Δοκιμασιών Ευαισθησίας (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) για το σταφυλόκοκκο και τον εντερόκοκκο είναι $\leq 4\text{mg/l}$. Για τον στρεπτόκοκκο (συμπεριλαμβανομένου του *S. pneumoniae*) τα όρια ευαισθησίας είναι $\leq 2\text{ mg/l}$ για τα Ευαίσθητα είδη και $> 4\text{mg/l}$ για τα Ανθεκτικά. Τα όρια ευαισθησίας για την MIC που δεν σχετίζονται με συγκεκριμένα είδη είναι $\leq 2\text{ mg/l}$ για τα Ευαίσθητα είδη και $> 4\text{mg/l}$ για τα Ανθεκτικά. Όρια ευαισθησίας που δεν σχετίζονται με συγκεκριμένα είδη έχουν καθοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές των MIC των συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για οργανισμούς στους οποίους δεν έχει δοθεί ένα συγκεκριμένο όριο ευαισθησίας και όχι για εκείνα τα είδη στα οποία δεν συνιστάται δοκιμασία ελέγχου ευαισθησίας.

Ευαισθησία

Η επίπτωση της επίκτητης ανοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα στελέχη και οι τοπικές πληροφορίες ανοχής είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού όταν η τοπική επικράτηση της ανοχής είναι τέτοια ώστε η ωφέλεια από τον παράγοντα είναι αμφισβητήσιμη σε τουλάχιστον κάποιους τύπους λοιμώξεων.

Κατηγορία

Ευαίσθητοι οργανισμοί

Gram θετικά αερόβια:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι

*Staphylococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyrogenes**

Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας C

Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας G

Gram θετικά αναερόβια:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Είδη *Peptostreptococcus*

Ανθεκτικοί οργανισμοί

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Είδη *Neisseria*

Enterobacteriaceae

Είδη *Pseudomonas*

* Κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί για ευαίσθητα απομονωθέντα στελέχη σε εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

Αν και η linezolid εμφανίζει κάποια in vitro δραστικότητα κατά των *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* και *Mycoplasma pneumoniae*, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την τεκμηρίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Ανθεκτικότητα

Διασταυρούμενη αντίσταση

Ο μηχανισμός δράσης της linezolid διαφέρει από εκείνον άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών. Από μελέτες in vitro με κλινικά απομονωθέντα στελέχη (που περιλαμβάνουν σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη, εντερόκοκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη και στρεπτόκοκκους ανθεκτικούς στην πενικιλίνη και στην ερυθρομυκίνη) προκύπτει ότι η linezolid είναι συνήθως δραστική εναντίον μικροοργανισμών που ανθίστανται σε μία ή σε περισσότερες τάξεις αντιμικροβιακών παραγόντων.

Η αντοχή στη linezolid σχετίζεται με εστιακές μεταλλάξεις στο 23S rRNA.

Όπως τεκμηριώνεται και με άλλα αντιβιοτικά, όταν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στη θεραπεία λοιμώξεων και/ή για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, έχει παρατηρηθεί ολοένα και αυξανόμενη μείωση της ευασθησίας με τη linezolid. Αντοχή στη linezolid έχει αναφερθεί για τους εντερόκοκκους, το *Staphylococcus aureus* και τους αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλοκόκκους. Αυτό γενικά έχει συσχετισθεί με την παρατεταμένη περίοδο της θεραπείας και την παρουσία προσθετικών ιατρικών συσκευών ή αποστημάτων που δεν έχουν παροχετευθεί. Όταν ανθεκτικοί στα αντιβιοτικά οργανισμοί απαντώνται στο νοσοκομείο είναι σημαντικό να δίνεται έμφαση στην τακτική ελέγχου λοιμώξεων.

Πληροφορίες από κλινικές μελέτες

Μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό:

Σε μία ανοιχτή μελέτη, η αποτελεσματικότητα της linezolid (10 mg/kg κάθε οκτώ ώρες) συγκρίθηκε με αυτή της βανκομυκίνης (10-15 mg/kg κάθε 6-24 ώρες) στη θεραπεία λοιμώξεων λόγω πιθανών ή αποδεδειγμένων ανθεκτικών Gram θετικών παθογόνων (συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής πνευμονίας, επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και της δερματικής δομής, βακτηριαιμία σχετιζόμενη με καθετήρα, βακτηριαιμία άγνωστης προέλευσης και άλλων λοιμώξεων), σε παιδιά από τη γέννηση έως 11 ετών. Τα ποσοστά κλινικής θεραπείας στον πληθυσμό που αξιολογήθηκε κλινικά ήταν 89,3% (134/150) και 84,5% (60/71) για τη linezolid και τη βανκομυκίνη αντίστοιχα (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Zynoxid περιέχει κυρίως (s)-linezolid που είναι βιολογικά δραστική και μεταβολίζεται σε αδρανή παράγωγα.

Απορρόφηση

Η linezolid απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 2 ωρών από τη χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της linezolid (από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση σε διασταυρούμενη μελέτη) είναι πλήρης (περίπου 100%).

Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη λήψη τροφής και η απορρόφηση του πόσιμου εναιωρήματος είναι όμοια με εκείνη που επιτυγχάνεται με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η C_{max} και η C_{min} της linezolid στο πλάσμα (μέση τιμή και [τυπική απόκλιση]), κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 600 mg δυο φορές ημερησίως προσδιορίστηκαν στα 15,1 [2,5] mg/l και 3,68 [2,68] mg/l, αντίστοιχα.

Σε μια άλλη μελέτη μετά την από του στόματος χορήγηση 600 mg δυο φορές ημερησίως στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} και η C_{min} προσδιορίστηκαν στα 21,2 [5,8] mg/l και 6,15 [2,94] mg/l, αντίστοιχα. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται κατά τη δεύτερη ημέρα της χορήγησης.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι κατά μέσον όρο περίπου 40-50 λίτρα σε υγιείς ενήλικες και είναι περίπου ίσος με τη συνολική ποσότητα νερού στο σώμα. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 31% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Οι συγκεντρώσεις της linezolid έχουν προσδιοριστεί σε διάφορα υγρά από περιορισμένο αριθμό ατόμων σε μελέτες με εθελοντές μετά από πολλαπλή χορήγηση. Η αναλογία της linezolid στη σίελο και στον ιδρώτα σε σχέση με το πλάσμα ήταν 1,2:1,0 και 0,55:1,0, αντίστοιχα. Η αναλογία για το επιθηλιακό υγρό των κυψελίδων και τα κυψελιδικά κύτταρα του πνεύμονα ήταν 4,5:1,0 και 0,15:1,0, όταν υπολογίστηκαν από τη C_{max} στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα.

Σε μια μικρή μελέτη σε άτομα με κοιλιο-περιτοναϊκές αναστομώσεις και ουσιαστικά μη φλεγμένους μήνιγγες, η αναλογία της linezolid στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σχέση με το πλάσμα στη C_{max} ήταν 0,7:1,0 μετά από πολλαπλή χορήγηση linezolid.

Μεταβολισμός

Η linezolid μεταβολίζεται κυρίως με οξείδωση του δακτυλίου της μορφολίνης που οδηγεί κυρίως στο σχηματισμό δύο αδρανών παραγώγων καρβοξυλικού οξέος ανοιχτού δακτυλίου: του μεταβολίτη αμινοαιθόξυ-οξικού οξέος (PNU-142300) και του μεταβολίτη υδροξυαιθυλο γλυκίνη (PNU-142586). Ο μεταβολίτης υδροξυαιθυλο γλυκίνη (PNU-142586) είναι ο κυριότερος μεταβολίτης στον άνθρωπο και πιστεύεται ότι σχηματίζεται με μη ενζυματική διαδικασία. Ο μεταβολίτης αμινο-αιθόξυ οξικό οξύ (PNU-142300) βρίσκεται σε μικρότερες ποσότητες. Άλλοι μικρότερης σημασίας αδρανείς μεταβολίτες έχουν ταυτοποιηθεί.

Αποβολή

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η linezolid απεκκρίνεται κυρίως σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης στα ούρα ως PNU-142586 (40%), ως μητρικό φάρμακο (30%) και ως PNU-142300 (10%). Σχεδόν καθόλου μητρικό φάρμακο δεν βρίσκεται στα κόπρανα ενώ περίπου το 6% και το 3% της κάθε δόσης εμφανίζεται ως PNU-142586 και PNU-142300, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της linezolid είναι κατά μέσον όρο 5-7 ώρες.

Η μη νεφρική κάθαρση αποτελεί περίπου το 65% της συνολικής κάθαρσης της linezolid. Ένας μικρός βαθμός μη γραμμικότητας στην κάθαρση παρατηρείται με αυξανόμενες δόσεις linezolid. Αυτό φαίνεται να οφείλεται σε χαμηλότερη νεφρική και μη νεφρική κάθαρση στις υψηλότερες συγκεντρώσεις linezolid. Ωστόσο, η διαφορά στην κάθαρση είναι μικρή και δεν αντανακλάται στο χρόνο ημίσειας ζωής.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg, παρατηρήθηκε 7-8πλάσια αύξηση στην έκθεση στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της linezolid στο πλάσμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/λεπτό). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην AUC του μητρικού φαρμάκου. Παρ' όλο που παρατηρείται κάποια απομάκρυνση των κυριότερων μεταβολιτών της linezolid με αιμοκάθαρση, τα επίπεδα των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά υψηλότερα μετά από αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε 24 ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, 21 από τους οποίους υποβάλλοντο σε τακτική αιμοκάθαρση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις των δύο κυριότερων μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από χορήγηση πολλών ημερών ήταν περίπου το 10-πλάσιο εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα της linezolid στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν.

Η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών δεν έχει αξιολογηθεί δεδομένου ότι μέχρι σήμερα υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια : Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της linezolid, του PNU-142300 και του PNU-142586 δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (δηλ. Child-Pugh τάξη A ή B). Η φαρμακοκινητική της linezolid σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δηλ. Child-Pugh τάξη C) δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, δεδομένου ότι η linezolid μεταβολίζεται με μη ενζυματική διαδικασία η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να μεταβάλλει σε σημαντικό βαθμό τον μεταβολισμό της (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας < 18 ετών): Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της linezolid στα παιδιά και τους εφήβους (ηλικίας < 18 ετών) και επομένως η χρήση της linezolid σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.2). Απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών, προκειμένου να καθοριστούν οι συστάσεις για την ασφαλή και αποτελεσματική δοσολογία. Φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μετά από χορήγηση εφάπαξ

και πολλαπλών δόσεων σε παιδιά (ηλικίας μιας εβδομάδας έως 12 ετών), η κάθαρση της linezolid (με βάση τα kg σωματικού βάρους) είναι μεγαλύτερη σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες, αλλά μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας.

Η χορήγηση 10 mg/kg κάθε 8 ώρες ημερησίως σε παιδιά ηλικίας μιας εβδομάδας έως 12 ετών, έδωσε τιμές έκθεσης περίπου ίσες με εκείνες που επετεύχθησαν με τη χορήγηση 600 mg linezolid δύο φορές ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς.

Σε νεογνά ηλικίας μέχρι μιας εβδομάδας, η συστηματική κάθαρση της linezolid (με βάση τα kg σωματικού βάρους) αυξάνει με ταχύ ρυθμό εντός της πρώτης εβδομάδας ζωής. Επομένως νεογνά στα οποία χορηγούνται 10 mg/kg κάθε 8 ώρες ημερησίως θα έχουν την υψηλότερη συστηματική έκθεση την πρώτη ημέρα μετά τη γέννηση. Παρ' όλα αυτά δεν αναμένεται εκτεταμένη συσσώρευση με αυτό το δοσολογικό σχήμα κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ζωής, επειδή η κάθαρση αυξάνεται με ταχύ ρυθμό κατά την περίοδο αυτή.

Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών), η φαρμακοκινητική της linezolid ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων μετά από δόση 600 mg. Επομένως, οι έφηβοι στους οποίους χορηγούνται 600 mg ανά 12 ώρες ημερησίως θα έχουν παρόμοια έκθεση με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν την ίδια δόση.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με κοιλιο-περιτοναϊκή παροχέτευση στους οποίους χορηγήθηκε linezolid 10 mg/kg είτε ανά 12 ώρες είτε ανά 8 ώρες, παρατηρήθηκαν μεταβλητές συγκεντρώσεις της linezolid στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) μετά τη χορήγηση μιας ή πολλαπλών δόσεων linezolid. Η επίτευξη και η διατήρηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) δε χαρακτηρίστηκε από συνέπεια. Επομένως, η χρήση της linezolid για την εμπειρική θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος δε συνιστάται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η φαρμακοκινητική της linezolid δεν μεταβάλλεται σε σημαντικό βαθμό σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Γυναίκες ασθενείς: Οι γυναίκες εμφανίζουν ελαφρώς χαμηλότερο όγκο κατανομής σε σύγκριση με τους άνδρες και η μέση κάθαρση μειώνεται κατά περίπου 20% όταν διορθωθεί για το σωματικό βάρος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάπως υψηλότερες στις γυναίκες και αυτό μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στις διαφορές στο σωματικό βάρος. Ωστόσο, επειδή ο μέσος χρόνος ημιζωής της linezolid δεν διαφέρει σε σημαντικό βαθμό σε άνδρες και σε γυναίκες, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε γυναίκες δεν αναμένονται να αυξάνονται ουσιαστικά πάνω από τις συγκεντρώσεις που είναι γνωστό πως είναι ανεκτές και, επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η linezolid μειώνει τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα ενήλικων αρσενικών αρουραίων σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με εκείνα που αναμένονται στον άνθρωπο. Σε φυλετικά ώριμα πειραματόζωα, οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν αναστρέψιμα σε νεαρά πειραματόζωα που έλαβαν linezolid για σχεδόν ολόκληρη την περίοδο της φυλετικής τους ωρίμανσης. Σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μη φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος στους όρχεις, ενώ υπερτροφία και υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων παρατηρήθηκε στην επιδιδυμίδα. Φαίνεται ότι η linezolid επηρεάζει την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στον αρουραίο. Η επιπρόσθετη

χορήγηση τεστοστερόνης δεν απέτρεψε τις ανεπιθύμητες δράσεις στη γονιμότητα που προκαλούνται από τη linezolid. Δεν παρατηρήθηκε υπερτροφία της επιδιδυμίδας σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για διάστημα 1 μηνός, παρόλο που παρατηρήθηκε αλλαγή βάρους σε όργανα όπως ο προστάτης, οι όρχις και η επιδιδυμίδα.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδωσαν καμία απόδειξη τερατογόνου δράσης σε επίπεδα έκθεσης τετραπλάσια από ή ισοδύναμα με εκείνα που αναμένονται στον άνθρωπο, αντίστοιχα.

Οι ίδιες συγκεντρώσεις linezolid προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε ποντίκια και συσχετίστηκαν με αυξημένο ποσοστό θανάτου στα έμβρυα, συμπεριλαμβανομένων της ολικής απώλειας νεογνών, του μειωμένου εμβρυακού σωματικού βάρους και της έξαρσης της φυσιολογικής γενετικής προδιάθεσης για στερνικές αλλοιώσεις στο είδος των ποντικών που χρησιμοποιήθηκαν. Σε αρουραίους, ελάχιστη μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε εκθέσεις χαμηλότερες από τις αναμενόμενες κλινικές εκθέσεις.

Σημειώθηκε ήπια τοξικότητα στο έμβρυο που εκδηλώθηκε ως μειωμένο εμβρυακό σωματικό βάρος και μειωμένη οστεοποίηση των στερνιδίων, μειωμένη επιβίωση απογόνων και ήπιες καθυστερήσεις στην ωρίμανση. Μετά το ζευγάρωμά τους, μερικοί από τους απόγονους αυτούς εμφάνισαν ενδείξεις αναστρέψιμης, δόσοεξαρτώμενης αύξησης σε προεμφυτευτική απώλεια με αντίστοιχη μείωση στην γονιμότητα. Σε κουνέλια παρατηρήθηκε μειωμένο εμβρυακό σωματικό βάρος μόνο στην περίπτωση παρουσίας μητρικής τοξικότητας (κλινικά σημεία, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους και μειωμένη κατανάλωση τροφής) σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης κατά 0,06 φορές σε σύγκριση με την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση με βάση τις AUC. Τα είδη είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητα στη δράση των αντιβιοτικών.

Η linezolid και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν και οι συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν υψηλότερες από εκείνες στο μητρικό πλάσμα.

Η linezolid προκάλεσε αναστρέψιμη μυελοκαταστολή σε αρουραίους και σε σκύλους.

Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν 80 mg/kg/ημέρα linezolid από του στόματος για 6 μήνες παρατηρήθηκε μη αναστρέψιμη, ελάχιστη έως ήπια αξονική εκφύλιση του ισχιακού νεύρου. Ελάχιστη εκφύλιση του ισχιακού νεύρου παρατηρήθηκε επίσης σε έναν αρσενικό αρουραίο σε αυτό το επίπεδο των δόσεων κατά τη νεκροψία που διεξήχθη στους 3 μήνες. Διεξήχθη ευαίσθητη μορφολογική αξιολόγηση των ιστών με σταθερή αιμάτωση, προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη εκφύλισης του οπτικού νεύρου. Ελάχιστη έως μέτρια εκφύλιση του οπτικού νεύρου ήταν εμφανής σε 2 από τους 3 αρσενικούς αρουραίους μετά από 6 μήνες δόσολογίας, όμως η απευθείας συσχέτιση με το φάρμακο ήταν διφορούμενη λόγω της οξείας φύσης του ευρήματος και της ασύμμετρης κατανομής του. Η νευρική εκφύλιση που παρατηρήθηκε ήταν μικροσκοπικά συγκρίσιμη με αυθόρμητη μονόπλευρη εκφύλιση του οπτικού νεύρου σε ηλικιωμένους αρουραίους και ενδέχεται να αποτελεί επιδείνωση μίας συνήθους αλλοίωσης.

Τα προκλινικά στοιχεία, που βασίζονται σε συμβατικές μελέτες τοξικότητας και γενοτοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, δεν απεκάλυψαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο, πέρα από εκείνον που αναφέρεται σε άλλες παραγράφους αυτής της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μελέτες

καρκινογένεσης/ογκογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί εν όψει της μικρής διάρκειας της χορήγησης και της έλλειψης γενετοξικότητας στην κλασική σειρά μελετών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Glucose monohydrate

Sodium citrate (E331)

Citric acid anhydrous (E330)

Hydrochloric acid (E507)

Sodium hydroxide (E524)

Water for injections

Δισκία

Πυρήνας δισκίου:

Microcrystalline cellulose (E460)

Maize starch

Sodium starch glycollate type A

Hydroxypropylcellulose (E463)

Magnesium stearate (E572)

Επικάλυψη δισκίου:

Hydromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 400

Carnauba wax (E903)

Κόκκινο μελάνι

Red iron oxide (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Δεν πρέπει να εισάγονται πρόσθετες ουσίες στο διάλυμα αυτό. Σε περίπτωση που η linezolid χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, το κάθε φάρμακο θα πρέπει να δίδεται ξεχωριστά σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του. Ομοίως, αν η ίδια γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για διαδοχική έγχυση πολλών φαρμάκων, η γραμμή θα πρέπει να ξεπλυθεί πριν από και μετά τη χορήγηση της linezolid με συμβατό διάλυμα έγχυσης (βλέπε παράγραφο 6.6).

Είναι γνωστό ότι το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση Zynoxid δεν είναι φυσικά συμβατό με τις εξής ουσίες: amphotericin B, chlorpromazine hydrochloride, diazepam, pentamidine isethionate, erythromycin lactobionate, phenytoin sodium και sulphamethoxazole/trimethoprim. Επιπλέον, είναι χημικά μη συμβατό με ceftriaxone sodium.

Δισκία

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Πριν το άνοιγμα : 3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα : Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Δισκία

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Οι σάκοι φυλάσσονται στην αρχική τους συσκευασία (εξωτερικό κάλυμμα και χαρτόκουτο) μέχρις ότου είναι έτοιμοι προς χρήση.

Δισκία

Καμιά ιδιαίτερη προφύλαξη για τη φύλαξή τους.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Σάκοι έγχυσης μιας χρήσης, έτοιμοι για χρήση, ελεύθεροι από latex, πολλαπλών στοιβάδων (εσωτερική στοιβάδα: ethylene propylene copolymer και styrene / ethylene butylene / styrene copolymer, μέση στοιβάδα: styrene / ethylene butylene / styrene copolymer, εξωτερική στοιβάδα: copolyester) επισφραγισμένοι εντός εξωτερικού καλύμματος από λαμιναρισμένο αλουμινοφύλλο. Ο σάκος περιέχει 300 ml διάλυμα και είναι συσκευασμένος σε χαρτόκουτο. Το κάθε κουτί περιέχει 1*, 2**, 5, 10 ή 25 σάκους έγχυσης.

Σημείωση:

Τα πιο πάνω κουτιά μπορούν επίσης να διατεθούν σε «νοσοκομειακή συσκευασία» των *5, 10 ή 20
** 3, 6 ή 10

Ενδέχεται να μην κυκλοφορήσουν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Δισκία

Λευκά φιαλίδια από HDPE με βιδωτό πάωμα ασφαλείας από προπυλένιο που περιέχουν 10*, 14*, 20*, 24, 30, 50 ή 60 δισκία.

Λευκά φιαλίδια από HDPE με βιδωτό πάωμα ασφαλείας από προπυλένιο που περιέχουν 100 δισκία (μόνο για νοσοκομειακή χρήση).

Σημείωση:

Τα πιο πάνω φιαλίδια μπορούν επίσης να διατεθούν σε «νοσοκομειακή συσκευασία» των:
*5 ή 10.

Blisters από πολυβινυλοχλωρίδιο(PVC) /αλουμινοφύλλο των 10 δισκίων συσκευασμένα σε κουτιά. Κάθε κουτί περιέχει 10*, 20*, 30, 50, 60 δισκία.

Blisters από πολυβινυλοχλωρίδιο(PVC) /αλουμινόφυλλο των 10 δισκίων συσκευασμένα σε κουτί. Κάθε κουτί περιέχει 100 δισκία (μόνο για νοσοκομειακή χρήση).

Σημείωση:

Τα πιο πάνω κουτιά μπορούν επίσης να διατεθούν σε «νοσοκομειακή συσκευασία» των 5 ή 10.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορήσουν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Μόνο για μια χρήση. Αφαιρέστε το εξωτερικό κάλυμμα μόνον όταν είστε έτοιμοι να χρησιμοποιήσετε το προϊόν και στη συνέχεια ελέγξτε για μικρές διαρροές πιέζοντας δυνατά τον σάκο. Στην περίπτωση που ο σάκος εμφανίζει διαρροή, μην τον χρησιμοποιήσετε επειδή η στεριότητα του προϊόντος μπορεί να έχει απωλεσθεί. Το διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά πριν από τη χρήση και μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Μην χρησιμοποιήσετε τους σάκους συνδεδεμένους σε σειρά. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιηθέντος διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται. Μην επανασυνδέσετε μερικώς χρησιμοποιηθέντες σάκους.

Το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση Zynoxid είναι συμβατό με τα εξής διαλύματα: Διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης γλυκόζης 5%, διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9%, ενέσιμο διάλυμα Ringer-lactate (ενέσιμο διάλυμα Hartmann).

Δισκία

Καμιά ιδιαίτερη απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: +2106785 800
Fax: +2106785 971

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2 mg/ml Διάλυμα για Ενδοφλέβια Έγχυση: 44775/19-6-2009
600 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία: 44776/19-6-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22-8-2001/19-6-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ