

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**ANTIZOLID**

Διάλυμα προς έγχυση

Linezolid

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ANTIZOLID, sol.iv.inf., 2 mg/ml

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Σε κάθε 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχονται 2 mg Linezolid.

Σε κάθε 300 ml (1 μπουκάλι) διαλύματος προς έγχυση περιέχονται 600 mg Linezolid

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Το Antizolid ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω αναφερόμενων λοιμώξεων που είναι γνωστό ή για τις οποίες υπάρχει υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτηρίδια. Για να προσδιοριστεί αν το Antizolid αποτελεί κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων ή πληροφορίες για την εμφάνιση αντίστασης σε αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταξύ των Gram θετικών βακτηριδίων (βλ. Παράγραφο 5.1, για τους σχετικούς μικροοργανισμούς).

Νοσοκομειακή πνευμονία

Πνευμονία της κοινότητας

Επιλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (βλ. Παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με linezolid πρέπει να αρχίζει μόνο σε νοσοκομείο και μετά από συμβουλή κατάλληλου ειδικού γιατρού.

Η συνδυασμένη θεραπεία ενδείκνυται στην περίπτωση που υπάρχει τεκμηρίωση ή υποψία ταυτόχρονης ύπαρξης Gram-αρνητικού παθογόνου.

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

Δοσολογία Και Τρόπος Χορήγησης

Το Antizolid διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση, 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 του linezolid από το στόμα είναι περίπου 100%.

Συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια για ενήλικες:

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο, το σημείο 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 θεραπείας είναι 28 ημέρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του linezolid, χορηγούμενο για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών δεν έχουν τεκμηριωθεί. (βλ. Παράγραφο 4.4)

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

Η συνιστώμενη δοσολογία για το διάλυμα προς έγχυση είναι η εξής:

Λοιμώξεις	Δοσολογία	Διάρκεια Θεραπείας
Νοσοκομειακή πνευμονία	600mg δύο φορές ημερησίως	10-14 Συνεχόμενες Ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας	600mg δύο φορές ημερησίως	
Επιλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και Μαλακών μοριών	600mg δύο φορές ημερησίως	

Παιδιά

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του linezolid σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) ώστε να διατυπωθούν συστάσεις δοσολογίας (βλ. Παράγραφο 5.2). Επομένως, μέχρις ότου αποκτηθούν επιπλέον στοιχεία, η χρήση του linezolid σε αυτήν την ομάδα ηλικίας δεν συνίσταται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. Κάθαρση κρεατινίνης <30ml/λεπτό):

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας. Λόγω της άγνωστης σημασίας της υψηλότερης έκθεσης (μέχρι το 10πλάσιο) στους δύο κυριότερους μεταβολίτες του linezolid σε ασθενείς με σοβαρή

ANTIZOLID

νεφρική ανεπάρκεια, το 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 του linezolid απομακρύνεται κατά τη διάρκεια 3 ωρών αιμοκάθαρσης, το linezolid θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους θεραπεία. Οι κυριότεροι μεταβολίτες του 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.

Το 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 το θεωρητικό κίνδυνο.

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

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας. Ωστόσο, υπάρχουν μόνο περιορισμένα κλινικά στοιχεία και συνίσταται η χρήση του linezolid μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία του linezolid πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με συνεχή έγχυση για μια περίοδο 30 με 120 λεπτών.

Αντενδείξεις

Ασθενείς με υπερευαισθησία στη linezolid ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλ. Παράγραφο 6.1).

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

Εκτός αν 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, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₁ σεροτονίνης (triptans), συμπαθομιμητικούς παράγοντες με άμεση ή έμμεση δράση (συμπεριλαμβανομένων και των αδρενεργικών βρογχοδιασταλτικών, ψευδοεφεδρίνη, φαινυλοπροπανολαμίνη και προπανολαμίνη), αγγειοσπαστικούς παράγοντες (π.χ. επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη), ντοπαμινεργικούς παράγοντες (π.χ. ντοπαμίνη, δοβουταμίνη), πεθιδίνη ή βουσπιρόνη.

Τα στοιχεία σε 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 την διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου (βλ. Παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις Και Προφυλάξεις Κατά Την Χρήση

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 συγχωρηγούμενα φάρμακα που θα μπορούσαν να τους θέσουν σε κίνδυνο από αναστολής της MAO. Επομένως, η linezolid δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποτραπούν από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (βλ. Παράγραφο 4.5).

Κάθε ml του διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50,24 mg (δηλαδή 15,072 g/300 ml) γλυκόζης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή άλλες παθήσεις που σχετίζονται με μη ανεκτικότητα στη γλυκόζη. Κάθε ml περιέχει επίσης 1,64 mg (492 mg/300 ml) νατρίου.

Μυελοκαταστολή (που περιλαμβάνει αναιμία, λευκοπενία, πανκυττοπενία και θρομβοκυττοπενία) έχει αναφερθεί σε άτομα που λαμβάνουν linezolid. Σε περιπτώσεις όπου η έκβαση είναι γνωστή, όταν διεκόπη η χορήγηση της linezolid, οι αιματολογικές παράμετροι που είχαν επηρεασθεί αυξήθηκαν ως προς τα πριν από τη θεραπεία επίπεδά τους. Ο κίνδυνος για τις επιδράσεις αυτές φαίνεται πως σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θρομβοκυττοπενία 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, κοκκιοκυττοπενία ή θρομβοκυττοπενία, οι οποίοι λαμβάνουν συγχωρηγούμενα 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 υποβάλλοντα σε θεραπεία για διάστημα άνω των 10-14 ημερών. Συνιστάται η χορήγηση της linezolid στους

ANTIZOLID

ασθενείς αυτούς να γίνεται μόνον όταν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρακολούθηση των επιπέδων της.

Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σημαντική μυελοκαταστολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με linezolid, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί εκτός εάν θεωρηθεί απόλυτα αναγκαία η συνέχιση της θεραπείας, οπότε θα πρέπει να υπάρχουν 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.

Οι ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν 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.

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

Συνιστάται η χορήγηση της linezolid σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο (βλ. Παράγραφο 4.2).

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί με σχεδόν όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της linezolid.

Επομένως, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η διάγνωση αυτή 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.

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 εμφανίζουν 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.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της linezolid όταν χορηγηθεί για διαστήματα μακρύτερα των 28 ημερών δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η linezolid μειώνει με αναστρέψιμο τρόπο τη γονιμότητα και προκάλεσε μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος σε ενήλικες 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.

Αλληλεπιδράσεις Με Άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα Και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης

Η linezolid είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟΙ). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα και σχετικά με την ασφάλεια της linezolid όταν χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενα φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να τους θέσουν σε κίνδυνο λόγω αναστολής της ΜΑΟ.

Επομένως, η linezolid δεν συνίσταται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν είναι δυνατή η στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Παράγραφο 4.3).

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. Συνίσταται οι δόσεις φαρμάκων με αγγειοσπαστική δράση, συμπεριλαμβανομένων και των ντοπαμινεργικών παραγόντων, να ρυθμίζονται προσεκτικά για την επίτευξη της επιθυμητής ανταπόκρισης όταν συγχωρηγούνται με τη linezolid.

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, ερυθρίαση, διαφόρηση και υπερπυρεξία) σε φυσιολογικά άτομα που έλαβαν linezolid και δεξτρομεθορφάνη.

Καμία σημαντική ανταπόκριση στην αύξηση της πίεσης δεν παρατηρήθηκε σε άτομα που έλαβαν μαζί linezolid και λιγότερο από 100mg τυραμίνη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι απαιτείται μόνο 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).

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

ANTIZOLID

Όταν προσετέθη βαρφαρίνη στη θεραπεία με linezolid σε σταθερή 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.

Κύηση Και Γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της linezolid σε έγκυες γυναίκες. Από τις μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτουν επιδράσεις στην αναπαραγωγή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

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

Επιδράσεις Στην Ικανότητα Οδήγησης Και Χειρισμού Μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο της ζάλης όταν λαμβάνουν το Antizolid και θα πρέπει να τους δοθεί η συμβουλή να μην οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που αισθανθούν ζάλη.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι πληροφορίες που παρέχονται βασίζονται σε στοιχεία που προκύπτουν από κλινικές μελέτες σε πάνω από 2.000 ασθενείς που έλαβαν linezolid στις συνιστώμενες δόσεις για διάστημα μέχρι και 28 ημερών.

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 κοιλιακή [1,1%] μονιλίαση, βλ. πίνακα πιο κάτω).

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

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται σε συχνότητα $\geq 0,1\%$

Γενικώς του σώματος

Συνήθειες:

Κεφαλαλγία, μονιλίαση (ειδικά στοματική και κοιλιακή μονιλίαση) ή μυκητιασικές λοιμώξεις

Ασυνήθεις:	Εντοπισμένο ή γενικευμένο κοιλιακό άλγος, ρίγη, κόπωση, πυρετός, πόνος στο σημείο ένεσης, φλεβίτιδα / θρομβοφλεβίτιδα, εντοπισμένο άλγος
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	(συχνότητα όπως αναφέρθηκε από τον κλινικό)
Ασυνήθεις:	Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής	
Συνήθεις:	Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις ηπατικές δοκιμασίες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ασυνήθεις:	Ζάλη, υπαισθησία, αϋπνία, παραισθήσεις
Ειδικές αισθήσεις	
Συνήθεις:	Αλλαγή γεύσης (μεταλλική γεύση)
Ασυνήθεις:	Θάμβος στην όραση, εμβοές
Καρδιαγγειακές διαταραχές	
Ασυνήθεις:	Υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συνήθεις:	Διάρροια, ναυτία, έμετος Δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, δυσπεψία, γαστρίτιδα, γλωσσίτιδα, αυξημένα δίψα, ασχημάτιστα κόπρανα παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα, δυσχρωμασία ή αλλοιώσεις της γλώσσας
Ασυνήθεις:	γλώσσας
Δερματικές διαταραχές	
Ασυνήθεις:	Δερματίτιδα, εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος	
Ασυνήθεις:	Αιδοιοκολπικές αλλοιώσεις, πολυουρία, κολπίτιδα
Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα (σύμφωνα με ορισμούς που εφαρμόζονται στις κλινικές μελέτες) που παρατηρούνται με συχνότητα $\geq 0,1\%$	
<u>Βιοχημικά Ευρήματα</u>	
Συνήθης:	Αύξηση στις AST, ALT, LDH, αλκαλική φωσφατάση, ουρία, κρεατίνη, λίπωση, αμυλάση ή μεταγευματική γλυκόζη. Μείωση στις ολικές πρωτεΐνες, αλβουμίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Αύξηση ή μείωση στο κάλιο ή στα διττανθρακικά. Αύξηση στην ολική χολυρυθρίνη, κρεατινίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης. Αύξηση ή μείωση στα χλωριούχα
Ασυνήθης:	μείωση στα χλωριούχα
<u>Αιματολογικά ευρήματα</u>	

ANTIZOLID

Συνήθη:	Αύξηση στα ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα . Μείωση στην αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη ή αριθμό ερυθροκυττάρων Αύξηση ή μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων ή λευκοκυττάρων Αύξηση στον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων. Μείωση
Ασυνήθη:	στον αριθμό των ουδετερόφιλων
Συνήθεις: _____	
≥1/100 και <1/10 ή ≥1% και <10%	
Ασυνήθεις: _____	
≥1/1000 και <1/100 ή ≥0,1% και <1%	

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

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, αναφέρθηκε ένα μόνο περιστατικό αρρυθμίας (ταχυκαρδίας), ως σχετιζόμενο με το φάρμακο. Αναφέρθηκαν σπασμοί σε 1 ασθενείς από τους οποίους κανένας δεν θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με το φάρμακο.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά: Υπήρξαν αναφορές αναιμίας, λευκοπενίας, ουδετεροπενίας, θρομβοκυττοπενίας και πανκυττοπενίας (βλ. Παράγραφο 4.4).

Υπερδοσολογία

Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

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

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

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

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριδιακά για συστηματική χρήση.

Κωδικός ATC: J01X X08

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Γενικές Ιδιότητες

Η linezolid είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε νέα τάξη των αντιβιοτικών, τις οξαζολιδινόνες. Έχει in vitro δράση κατά των αερόβιων Gram-θετικών μικροοργανισμών, μερικών Gram-αρνητικών 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 το σχηματισμό λειτουργικού 70S σύμπλοκου έναρξης, που αποτελεί ουσιαστικό συστατικό της πορείας της μετάφρασης.

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 *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*, αντίστοιχα. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα, η φαρμακοδυναμική παράμετρος κλειδί για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος στον οποίο τα επίπεδα της linezolid στο πλάσμα υπερέβαιναν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) για τον λοιμωγόνο οργανισμό. Η linezolid ήταν αποτελεσματική όταν τα επίπεδά της στο πλάσμα υπερέβαιναν την MIC του λοιμωγόνου οργανισμού για τουλάχιστον το 40% του μεσοδιαστήματος χορήγησης.

Όρια ευαισθησίας

Το γενικό όριο της MIC για την ταυτοποίηση ευαίσθητων προς τη linezolid μικροοργανισμών είναι ≤ 2 mg/l.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα είδη σταφυλόκοκκου και εντερόκοκκου για τα οποία η MIC της linezolid είναι 4 mg/l μπορούν να αντιμετωπισθούν με επιτυχία

Όλοι οι μικροοργανισμοί για τους οποίους η MIC της linezolid είναι ≥ 8 mg/l (δηλαδή >4 mg/l) θα πρέπει να θεωρηθούν ανθεκτικοί.

Ευαισθησία

Η επικρατούσα ανθεκτικότητα μπορεί να ποικίλλει από γεωγραφικής άποψης και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες για ανθεκτικότητα είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Μόνο μικροοργανισμοί σχετικοί με τις δεδομένες κλινικές ενδείξεις παρουσιάζονται πιο κάτω.

Κατηγορία

Ευαίσθητοι οργανισμοί

Gram θετικά αερόβια:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

ANTIZOLID

Αρνητικοί στην κοαγκουλάση στρεπτόκοκκοι

*Staphylococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyrogenes**

Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας C

Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας G

Gram θετικά αναερόβια:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Είδη *Peptostreptococcus*

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Είδη *Neisseria*

Enterobacteriaceae

Είδη *Pseudomonas*

*Έχει αποδειχθεί κλινική αποτελεσματικότητα 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 στην μεθικιλίνη, εντερόκοκκους 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.

Συχνότητα Ανθεκτικών μεταλλαγμένων

Μεταλλαγμένα ανθεκτικά στην linezolid παρατηρήθηκαν in vitro με συχνότητα 1×10^{-9} μέχρι 1×10^{-11} και σχετίζονται με μεταλλάξεις στο 23S rRNA. Ανθεκτικοί στη linezolid μικροοργανισμοί ανακτήθηκαν από 6 ασθενείς μολυσμένους από *E. faecium* (τέσσερις ασθενείς έλαβαν 200 mg ανά 12ωρο και δύο ασθενείς έλαβαν 600mg ανά 12ώρο) σε κλινικές μελέτες και σε οκτώ ασθενείς με

E.faecium και σε έναν ασθενή με *E.faecalis* που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά το πρόγραμμα διεύρυνσης της πρόσβασης. Όλοι οι ασθενείς έφεραν προσθετικές ιατρικές συσκευές που δεν είχαν αφαιρεθεί ή αποστήματα που δεν είχαν παροχετευτεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το προϊόν περιέχει κυρίως (s)-linezolid, το οποίο είναι βιολογικά ενεργό και μεταβολίζεται σε ανενεργά συστατικά.

Απορρόφηση

Το linezolid απορροφάται γρήγορα και ευρέως, μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε δύο ώρες από τη δόση. Η από του στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της linezolid (από του στόματος και ενδοφλέβια δόση σε διασταυρούμενη μελέτη) είναι ολοκληρωμένη (περίπου 100%). Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή και η απορρόφηση με από του στόματος εναιώρημα είναι παρόμοια με αυτή που επιτυγχάνεται με τις ταμπλέτες.

Η μέγιστη και η ελάχιστη συγκέντρωση του linezolid στο πλάσμα (μέση τιμή [SD]) σε δυναμική ισορροπία, μετά από ενδοφλέβια δόση των 600 mg 2 φορές την ημέρα έχουν προσδιοριστεί ότι είναι 15,1 [2,5] mg/l και 3,68 [2,68] mg/l, αντίστοιχα.

Σε μια άλλη μελέτη μετά από του στόματος δόση των 600 mg 2 φορές την ημέρα σε δυναμική ισορροπία, η C_{max} και C_{min} προσδιορίστηκαν στα 21,2 [5,8] mg/l και [2,68] mg/l, αντίστοιχα. Οι συνθήκες δυναμικής ισορροπίας είχαν επιτευχθεί μέχρι την δεύτερη μέρα της δόσης.

Κατανομή

Ο όγκος της κατανομής σε δυναμική ισορροπία είναι κατά μέσο όρο περίπου 40- 50 λίτρα σε υγιείς ενήλικες και είναι παρόμοιος με το συνολικό νερό του σώματος. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 31% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Οι συγκεντρώσεις του Linezolid έχουν προσδιοριστεί σε διάφορα υγρά σε περιορισμένο αριθμό εθελοντών, μετά από πολλαπλή δοσολογία. Η αναλογία του linezolid στο σάλιο και τον ιδρώτα, σε σχέση με το πλάσμα, ήταν 1,2:1,0 και 0,55: 1,0, αντίστοιχα. Η αναλογία στο επιθηλιακό υγρό και τα κυψελιδικά κύτταρα του πνεύμονα ήταν 4,5:1,0 και 0,15:1,0, όταν μετρήθηκε στη μέγιστη συγκέντρωση υπό δυναμική ισορροπία. Σε μια μικρή μελέτη με υποκείμενα με κοιλιακές-περιτοναϊκές εκτροπές και ουσιαδώς μη- φλεγμονώδεις μήνιγγες, η αναλογία του linezolid στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στο πλάσμα στη C_{max} ήταν 0,7:10, μετά από πολλαπλή δόση με linezolid.

Μεταβολισμός

Το linezolid μεταβολίζεται κυρίως με οξειδωση του δακτυλίου της μορφολίνης, με αποτέλεσμα κυρίως τον σχηματισμό δύο ανενεργών παραγώγων του ανοιχτού δακτυλίου του καρβοξυλικού οξέος: του μεταβολίτη του αμινοξασετικού οξέος (PNU-142300) και της υδροξοεθυλογλυκίνης (PNU-142586). Ο μεταβολίτης PNU-142586 είναι ο κυρίαρχος μεταβολίτης στον άνθρωπο και

ANTIZOLID

θεωρείται ότι σχηματίζεται μέσα από μια μη- ενζυματική διαδικασία. Ο μεταβολίτης PNU-142300 βρίσκεται σε μικρότερο ποσό. Άλλοι, μικρότεροι, ανενεργοί μεταβολίτες έχουν ταυτοποιηθεί.

Εξουδετέρωση

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, το linezolid εκκρίνεται κυρίως στα ούρα, σε σταθερές καταστάσεις, ως PNU-142586 (40%), αναλλοίωτο φάρμακο (30%) και PNU-142300 (10%). Σχεδόν καθόλου αναλλοίωτο φάρμακο δεν ανιχνεύεται στα περιττώματα, ενώ περίπου 6% και 3% κάθε δόσης εμφανίζεται ως PNU-142586 και PNU-142300, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσεας ζωής της εξουδετέρωσης του linezolid είναι κατά μέσο όρο περίπου 5- 7 ώρες.

Η μη- νεφρική κάθαρση είναι περίπου το 65% της συνολικής κάθαρσης του linezolid. Παρατηρείται ένας μικρός βαθμός μη-γραμμικότητας στην κάθαρση, όταν αυξάνονται οι δόσεις του linezolid. Αυτό οφείλεται μάλλον σε χαμηλότερη νεφρική και μη-νεφρική κάθαρση, στις υψηλότερες συγκεντρώσεις linezolid. Εντούτοις, η διαφορά στην κάθαρση είναι μικρή και δεν αντικατοπτρίζεται στον φαινόμενο χρόνο ημιζωής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: μετά από απλή δόση των 600 mg, εμφανίστηκε μία αύξηση στην 7- 8 φορές, μετά την έκθεση στους δύο κυρίαρχους μεταβολίτες του linezolid, στο πλάσμα των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Εντούτοις, δεν υπήρχε καμία αύξηση στην καμπύλη AUC του φαρμάκου. Αν και υπάρχει μερική απομάκρυνση των βασικών μεταβολιτών του linezolid με την αιμοδιάλυση, τα επίπεδα των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από απλές δόσεις των 600 mg ήταν ακόμα σημαντικά υψηλότερα μετά τη διάλυση από αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε 24 ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, 21 από τους οποίους ήταν σε τακτική αιμοδιάλυση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα των δύο βασικών μεταβολιτών, μετά από αρκετές μέρες χορήγησης, ήταν περίπου σε 10πλάσια από αυτή που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ανεπάρκεια. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος του linezolid δεν επηρεάστηκαν.

Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει θεσπιστεί, μια και είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική των linezolid, PNU-142300 και PNU-142586 δεν διαφοροποιείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. Child-Pugh κατηγορίες A ή B). Η φαρμακοκινητική του linezolid σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. Child-Pugh κατηγορία C) δεν έχει εξεταστεί. Εντούτοις, εφόσον το linezolid μεταβολίζεται μέσα από μία μη-ενζυματική διαδικασία, βλάβη στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να αλλάξει σημαντικά τον μεταβολισμό του (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι (<18 ετών): υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του linezolid σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) και, επομένως, η χρήση του linezolid σε αυτή την κατηγορία ασθενών δεν ενδείκνυται ((βλ. Παραγράφο 4.2). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθιερώσουν αποτελεσματική και ασφαλή δοσολογία. Μελέτες στη φαρμακοκινητική δείχνουν ότι, μετά από απλές και πολλαπλές δόσεις σε παιδιά (1 εβδομάδας έως 12 ετών), η κάθαρση του linezolid (βασισμένη σε κιλά βάρους σώματος) ήταν σημαντικότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς παρά σε ενήλικες, αλλά μειωνόταν με αύξηση της ηλικίας.

Σε παιδιά ηλικίας 1 εβδομάδας έως 12 ετών, η χορήγηση 10 mg/kg κάθε 8 ώρες ημερησίως έδωσε έκθεση στο φάρμακο που σύγκλινε σε αυτή που επιτεύχθηκε με 600 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες.

Σε νεογνά έως 1 εβδομάδας, η συστηματική κάθαρση του linezolid (βασισμένη σε κιλά βάρους σώματος), αυξάνεται ραγδαία στην πρώτη εβδομάδα ζωής. Επομένως, τα νεογνά στα οποία χορηγούνται 10 mg/kg κάθε 8 ώρες την ημέρα θα έχουν την υψηλότερη συστηματική έκθεση την πρώτη μέρα μετά τη δόση. Εντούτοις, υπερβολική συσσώρευση δεν αναμένεται με αυτό το δοσολογικό σχήμα κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ζωής, μια και η κάθαρση αυξάνεται ταχύτατα σε αυτή την περίοδο.

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς: η φαρμακοκινητική του linezolid δεν διαφοροποιείται σημαντικά σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών.

Γυναίκες: οι γυναίκες εμφανίζουν έναν ελαφρά χαμηλότερο όγκο κατανομής από τους άντρες και η μέση κάθαρση μειώνεται κατά περίπου 20%, όταν διορθώνεται ανάλογα με το βάρος του σώματος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι υψηλότερες στις γυναίκες και αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρη στις διαφορές στο βάρος του σώματος. Παρ' όλα αυτά, επειδή ο μέσος χρόνος ημιζωής του linezolid δεν είναι σημαντικά διαφορετικός στους άντρες και στις γυναίκες, η συγκέντρωση στο πλάσμα στις γυναίκες δεν αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά πάνω από αυτή που είναι ανεκτή και, επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση την δοσολογίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το linezolid μείωσε τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα σε αρσενικούς αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με αυτά που αναμένονται στον άνθρωπο. Σε σεξουαλικά ώριμα ζώα αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες. Εντούτοις, αυτές οι επιδράσεις δεν αναστράφηκαν σε νεαρά ζώα στα οποία χορηγήθηκε το linezolid για περίπου όλη την περίοδο της σεξουαλικής

ANTIZOLID

ωρίμανσής τους. Μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος στους όρχεις ενηλίκων αρσενικών αρουραίων, υπερτροφία και υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων στην επιδιδυμίδα παρατηρήθηκαν. Το Linezolid φαίνεται να επηρεάζει την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στους αρουραίους. Συμπλήρωμα τεστοστερόνης δεν επηρέασε τις επιδράσεις του linezolid στην γονιμότητα. Υπερτροφία επιδιδυμίδας δεν παρατηρήθηκε σε σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο για 1 μήνα, αν και εμφανίστηκαν αλλαγές στο βάρος του προστάτη, των όρχεων και της επιδιδυμίδας.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδειξε κάποιο σημάδι τερατογένεσης, μετά από έκθεση σε επίπεδα 4 φορές ή ισοδύναμα, αντίστοιχα, με αυτά που αναμένονται στον άνθρωπο. Οι ίδιες συγκεντρώσεις linezolid προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε ποντίκια και ήταν συσχετισμένες με αυξημένους θανάτους εμβρύων, συμπεριλαμβανομένων ολικών απωλειών στη γέννα, μειωμένο βάρος του εμβρύου και επιδείνωση της φυσιολογικής γενετικής προδιάθεσης σε αλλαγές στο στέρνο στα ποντίκια. Σε αρουραίους, μικρή μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε έκθεση χαμηλότερη από αυτή που αναμένεται στην κλινική έκθεση. Ήπια τοξικότητα στο έμβρυο, που εκδηλώθηκε σαν μείωση του βάρους του εμβρύου, μειωμένη οστεοποίηση των στερνιδίων, μειωμένη επιβίωση των νεογνών και μικρή καθυστέρηση ωρίμανσης. Όταν ζευγαρώνουν, αυτά τα ίδια νεογνά έδωσαν αποδείξεις μιας αναστρέψιμης, δοσοεξαρτώμενης αύξησης στην απώλεια προ-εμφύτευσης με μια αντίστοιχη μείωση της γονιμότητας. Σε κουνέλια, εμφανίστηκε μείωση του βάρους των νεογνών μόνο παρουσία μητρικής τοξικότητας (κλινικά σημάδια, μειωμένη αύξηση του βάρους του σώματος και της κατανάλωσης τροφής) σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης, 0,06 φορές σε σχέση με την αναμενόμενη έκθεση στον άνθρωπο, με βάση τις AUCs. Τα είδη αυτά είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητα στις επιδράσεις των αντιβιοτικών.

Το linezolid και οι μεταβολίτες του είναι γνωστό ότι εκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων στην γαλουχία και οι συγκεντρώσεις που παρατηρούνται ήταν υψηλότερες από αυτές στο μητρικό πλάσμα.

Το linezolid παρήγαγε αντιστρέψιμη μυελική ανεπάρκεια σε αρουραίους και σκύλους.

Σε αρουραίους που χορηγήθηκε από στόμας linezolid για 6 μήνες, μη-αντιστρέψιμος, ελάχιστος έως ήπιος εκφυλισμός των ισχιακών νεύρων παρατηρήθηκε στα 80 mg/kg/ημέρα. Ελάχιστος εκφυλισμός του ισχιακού νεύρου παρατηρήθηκε επίσης σε 1 αρσενικό σε αυτή τη δόση σε ένα διάστημα 3 μηνών από τη νεκροψία. Ευαίσθητη μορφολογική εκτίμηση των ιστών που προορίζονται για έκχυση έγινε για να ερευνηθεί στοιχεία εκφυλισμού οπτικών νεύρων. Ελάχιστος έως ήπιος εκφυλισμός οπτικού νεύρου εμφανίστηκε σε 2 από τους 3 αρσενικούς αρουραίους, 6 μήνες μετά τη δοσολογία, αλλά η απευθείας σχέση με το φάρμακο ήταν διφορούμενη, εξαιτίας της οξείας φύσης του ευρήματος και της ασύμμετρης κατανομής. Ο εκφυλισμός του οπτικού νεύρου που παρατηρήθηκε ήταν μικροσκοπικά συγκρίσιμος με τον αυθόρμητο, μονομερή εκφυλισμό του οπτικού νεύρου που αναφέρθηκε σε γερασμένους αρουραίους και μπορεί να είναι επιδείνωση μιας

προϋπάρχουσας αλλαγής στο υπόβαθρο

Τα προκλινικά δεδομένα, βασισμένα σε συμβατικές μελέτες της τοξικότητας σε επαναλαμβανόμενες δόσεις και τη γενοτοξικότητα, δεν αποκάλυψαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, πέρα από αυτούς που αναφέρονται σε άλλα σημεία αυτού του εγγράφου. Μελέτες καρκινογένεσης/ογκογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί, λόγω της μικρής περιόδου χορήγησης και έλλειψης γενοτοξικότητας στις συνηθισμένες μελέτες.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Κατάλογος εκδόχων

Glucose monohydrate, sodium citrate, citric acid anhydrous, hydrochloric acid, sodium hydroxide, water for injections.

Ασυμβατότητες

Δεν πρέπει να εισάγονται επιπρόσθετα σε αυτό το φάρμακο. Εάν το linezolid πρέπει να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, κάθε ένα θα πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά, σύμφωνα με τις δικές του οδηγίες χρήσης. Παρόμοια, εάν η ίδια ενδοφλέβια γραμμή πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για διαδοχική έγχυση διαφόρων φαρμάκων, η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται πριν και μετά την χορήγηση του linezolid, με ένα συμβατό διάλυμα έγχυσης (βλ. Παράγραφο 6.6).

Το Antizolid, διάλυμα προς έγχυση, είναι φυσικά ασύμβατο με τα ακόλουθα συστατικά: αμφοτερισίνη Β, υδροχλωρική χλωροπρομαζίνη, διαζεπάμη, ισοθειϊκή πενταμιδίνη, ερυθρομυκίνη lactobionate, νατριούχο φαινυτονίνη και σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη. Επιπλέον, είναι χημικά ασύμβατη με νατριούχο κεφτριαξόνη.

Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια χρήσης του έτοιμου φαρμάκου σε μη ανοιγμένη συσκευασία ανέρχεται σε 36 μήνες.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Εξαιρετικά εύφλεκτο- κρατήστε μακριά από φλόγες. Να μην αποθηκεύεται σε θερμοκρασία πάνω από 25°C. Να διατηρείται στον αρχικό περιέκτη.

Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν συσκευάζεται σε γυάλινη ή πλαστική, άχρωμη φιάλη των 300 ml κλεισμένη με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτανόλη. Η φιάλη φέρει ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Κάθε κουτί από χαρτόνι περιέχει 1, 5 ή 10 φιάλες, που συνοδεύονται από 1 οδηγία χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Να απομακρύνεται το περιτύλιγμα μόνο όταν είναι έτοιμο για χρήση, να ελέγχεται για μικρές διαρροές, πιέζοντας την φιάλη. Εάν υπάρχει διαρροή, να μη χρησιμοποιείται, μια και μπορεί να έχει αλλάξει η στείρωση. Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σημάδια ή αν το διάλυμα είναι θολό. Να μην εγχύεται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα.

Το Antizolid, διάλυμα προς έγχυση, είναι συμβατό με τα παρακάτω διαλύματα: Glucose 5% διάλυμα έγχυσης, Sodium chloride 0,9%, Ringer's solution & Compound sodium lactate solution (Hartmann's solution, Ringer's lactate solution).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

49460/08/23-9-2009