

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Linesol 2 mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 2 mg λινεζολίδη.
Οι σάκοι έγχυσης των 300 ml περιέχουν 600 mg λινεζολίδη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Έκδοχα: κάθε 300 ml περιέχουν επίσης 13,7 g γλυκόζης και 115 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

Ίσότονο, διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νοσοκομειακή πνευμονία
Πνευμονία της κοινότητας

Το Linesol ενδείκνυται στους ενήλικες για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας, για τις οποίες είναι γνωστό ή υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτηρίδια. Για να προσδιοριστεί αν το Linesol 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 (βλ. παράγραφο 5.1 για τους σχετικούς μικροοργανισμούς).

Η λινεζολίδη 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Η λινεζολίδη δεν είναι δραστική έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram αρνητικά παθογόνα. Η λινεζολίδη 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 (βλ. παράγραφο 4.4). Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Η θεραπεία με λινεζολίδη 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

Δοσολογία

Το Linesol διάλυμα για έγχυση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή το πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία με σκεύασμα της παρεντερικής οδού μπορεί να συνεχίσουν με οποιαδήποτε από τις από στόματος χορηγούμενες μορφές όταν ενδείκνυται κλινικά. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος λινεζολίδης είναι περίπου 100%.

Συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια θεραπείας για ενήλικες:

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο, το σημείο εντοπισμού 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 λινεζολίδης όταν χορηγείται 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 βακτηριαμία.

Η συνιστώμενη δοσολογία του διαλύματος για έγχυση, καθώς και των δισκίων/κοκκίων πόσιμου εναιωρήματος είναι πανομοιότυπη ως εξής:

Λοιμώξεις	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Νοσοκομειακή πνευμονία	600 mg δύο φορές ημερησίως	10-14 Συνεχόμενες ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας		
Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων	600 mg δύο φορές ημερησίως	

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά καμία σύσταση σχετικά με τη δοσολογία δεν μπορεί να γίνει.

Ηλικιωμένοι:

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας.

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. CLCR < 30 ml/min):

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας. Λόγω της άγνωστης κλινικής σημασίας της υψηλότερης έκθεσης (μέχρι το 10πλάσιο) στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της λινεζολίδης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η λινεζολίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς και μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο.

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

Επομένως, η λινεζολίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι υποβάλλονται σε διύλιση, και μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο.

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα και η χρήση της λινεζολίδης σ' αυτούς τους ασθενείς συνιστάται μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης:

Η συνιστώμενη δοσολογία της λινεζολίδης πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως.

Οδός χορήγησης: Ενδοφλέβια χρήση.

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη λινεζολίδα ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η λινεζολίδα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αναστέλλει τις μονοαμινο-οξειδάσες A ή B (π.χ. φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδα, σελεγιλίνη, μοκλοβεμίδη) ή εντός δύο εβδομάδων από την τελευταία λήψη τέτοιου φαρμακευτικού προϊόντος.

Εκτός εάν διατίθενται κατάλληλα μέσα για συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η λινεζολίδα δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με τις ακόλουθες υποκείμενες κλινικές καταστάσεις ή τους ακόλουθους τύπους συγχορηγούμενων φαρμάκων:

- Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, φαιοχρωμοκύτωμα, καρκινοειδές, θυρεοτοξίκωση, διπολική διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, οξείες καταστάσεις σύγχυσης.
- Ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα εξής φάρμακα: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₁ σεροτονίνης (τριπτάνες), συμπαθομιμητικούς παράγοντες με άμεση και 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 λινεζολίδα 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 (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Μυελοκαταστολή (που περιλαμβάνει αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία και θρομβοκυτταροπενία) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη. Σε περιπτώσεις όπου η έκβαση είναι γνωστή, όταν διακόπηκε η χορήγηση της λινεζολίδης, οι αιματολογικές παράμετροι που επηρεάστηκαν αυξήθηκαν ως προς τα επίπεδα που είχαν πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο κίνδυνος για τις επιδράσεις αυτές φαίνεται πως σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με λινεζολίδη ενδέχεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δυσκρασιών του αίματος απ' ό,τι οι πιο νέοι ασθενείς.

Η θρομβοκυτταροπενία μπορεί να εμφανιστεί πιο συχνά σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το αν υποβάλλονται ή όχι σε διύλιση. Επομένως, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας των ασθενών οι οποίοι: πάσχουν από προϋπάρχουσα αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία ή θρομβοκυτταροπενία □ λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, να καταστείλουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων ή να επηρεάσουν αρνητικά τον αριθμό ή τη λειτουργία των αιμοπεταλίων □ πάσχουν από σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια □ υποβάλλονται σε θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 10-14 ημερών. Συνιστάται η χορήγηση της λινεζολίδης στους ασθενείς αυτούς να γίνεται μόνο όταν υπάρχει δυνατότητα στενής παρακολούθησης 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 λινεζολίδη, η θεραπεία 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 και διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη, ανεξάρτητα από την αιματολογική τους εικόνα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε μελέτες παρηγορητικής χρήσης, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη 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 λινεζολίδη 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 θεραπεία λινεζολίδης για περισσότερο από 28 ημέρες. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέκαμψαν πλήρως ή μερικώς μετά τη διακοπή της λινεζολίδης με ή χωρίς θεραπεία για την αναιμία τους.

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

Σε μία ανοιχτή μελέτη, με σοβαρά πάσχοντες ασθενείς από λοιμώξεις συνδεδεμένες με χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη σε σύγκριση μ' αυτούς που έλαβαν θεραπεία με βανκομυκίνη/ δικλοξακιλλίνη/ οξακιλλίνη [78/363 (21,5%) έναντι 58/363 (16,0%)]. Ο κύριος παράγοντας που επηρέασε τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν η περίπτωση της λοίμωξης από Gram θετικά παθογόνα κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα ποσοστά θνησιμότητας 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 λάμβαναν λινεζολίδη 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 λινεζολίδης 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 λινεζολίδη θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς, μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.1). Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών θα πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Διάρροια και κολίτιδα σχετιζόμενες με αντιβιοτικά

Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά και κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της διάρροιας που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile*, έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης, 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 λινεζολίδης. Εάν υπάρχει υποψία ή τεκμηριωμένη διάγνωση διάρροιας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά ή κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά, η τρέχουσα θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης, θα πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν αμέσως κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα. Σ' αυτή την περίπτωση, φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό του εντέρου αντενδείκνυται.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί με τη χρήση της λινεζολίδης. Ασθενείς οι οποίοι, ενώ λαμβάνουν λινεζολίδη, 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 παρουσιαστεί γαλακτική οξέωση, τα οφέλη με τη συνέχιση της χρήσης της λινεζολίδης θα πρέπει να αντισταθμιστούν έναντι των ενδεχόμενων κινδύνων.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

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

Σύνδρομο σεροτονίνης

Έχουν αναφερθεί αυθόρμητες αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης, το οποίο σχετίζεται με τη συγχορήγηση λινεζολίδης και σεροτονινεργικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). Επομένως, η συγχορήγηση της λινεζολίδης με σεροτονινεργικά φάρμακα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), εκτός από τις περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση λινεζολίδης και σεροτονινεργικών παραγόντων είναι απαραίτητη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης, όπως γνωσιακή δυσλειτουργία, υπερπυρεξία, αύξηση αντανακλαστικών και 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 ο συγχορηγούμενος σεροτονινεργικός παράγοντας 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 αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Linezolid/Alvion. 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 του ασθενούς σε οφθαλμίατρο, όπως απαιτείται. Εάν κάποιοι ασθενείς λαμβάνουν Linesol 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 Linesol πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι των πιθανών κινδύνων.

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

Σπασμοί

Σπασμοί έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Linezolid/Alvion. Στις περισσότερες απ' αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ιστορικό σπασμών ή παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σπασμών. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς προκειμένου να ενημερώνουν τον γιατρό τους εάν έχουν ιστορικό σπασμών.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης

Η λινεζολίδη είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινο-οξειδάσης (MAOI). Ωστόσο, στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για αντιβακτηριακή θεραπεία, δεν ασκεί αντικαταθλιπτική δράση. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης του φαρμάκου και αναφορικά με την ασφάλεια της λινεζολίδης όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις και/ή με συγχορηγούμενα φάρμακα που θα μπορούσαν να τους θέσουν σε κίνδυνο από την αναστολή της MAO. Επομένως, η λινεζολίδη δε 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).

Χρήση με τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε τυραμίνη

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιμόλυνση

Οι επιδράσεις από τη θεραπεία με λινεζολίδη 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 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της λινεζολίδης εμφάνισαν μονιλίαση σχετιζόμενη με το φάρμακο, 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 λινεζολίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συνιστάται η χορήγηση της λινεζολίδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια να γίνεται μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διαταραχή της γονιμότητας

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

Κλινικές μελέτες

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

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 λινεζολίδης στη θεραπεία των καταστάσεων αυτών είναι περιορισμένη.

Έκδοχα

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50,24 mg (δηλ. 15,07 g/300 ml) γλυκόζης. 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) νατρίου. 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 μονοαμινο-οξειδάσης

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

Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, η λινεζολίδη επέτεινε τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση, που προκλήθηκαν από ψευδοεφεδρίνη και υδροχλωρική φαινυλοπροπανολαμίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της λινεζολίδης 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 λινεζολίδη 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 λινεζολίδη.

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 λινεζολίδη. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση συνδρόμου σεροτονίνης (σύγχυση, παραλήρημα, νευρικότητα, τρόμος, ερυθρότητα, εφίδρωση, υπερπυρεξία) σε φυσιολογικά άτομα που έλαβαν λινεζολίδη και δεξτρομεθορφάνη.

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

Κατά την κλινική χρήση της λινεζολίδης με σεροτονινεργικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), έχουν αναφερθεί περιστατικά σεροτονινεργικού συνδρόμου. Επομένως, ενώ η συγχωρήγηση

αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ο χειρισμός των ασθενών για τους οποίους είναι απαραίτητη η θεραπεία με λινεζολίδη και σεροτονινεργικούς παράγοντες, περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Χρήση με τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε τυραμίνη

Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική απόκριση στην πίεση σε άτομα που έλαβαν ταυτόχρονα λινεζολίδη 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 σε τυραμίνη (π.χ. υπερώριμο τυρί, εκχυλίσματα μαγιάς, μη απεσταγμένα οινοπνευματώδη ποτά και προϊόντα ζύμωσης σόγιας, όπως σάλτσα σόγιας).

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450

Η λινεζολίδη δε 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 λινεζολίδη δεν επάγει τη δράση των ισοενζύμων P450 σε αρουραίους. Επομένως, καμία φαρμακευτική αλληλεπίδραση προκαλούμενη από το CYP450 δεν αναμένεται με τη χρήση λινεζολίδης.

Ριφαμπικίνη

Η επίδραση της ριφαμπικίνης στη φαρμακοκινητική της λινεζολίδης μελετήθηκε σε 16 υγιείς ενήλικες άνδρες εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε λινεζολίδη 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 λινεζολίδης κατά μέσο όρο 21% [90% CI, 15, 27] και 32% [90% CI, 27, 37], αντίστοιχα. Ο μηχανισμός και η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστα.

Βαρφαρίνη

Όταν προστέθηκε βαρφαρίνη στη θεραπεία της λινεζολίδης 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 λινεζολίδη για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας, αν υπάρχει, των ευρημάτων αυτών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

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

Θηλασμός

Οι μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η λινεζολίδη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα, επομένως, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η λινεζολίδη προκάλεσε μείωση της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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 λινεζολίδη και θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που παρουσιαστεί κάποιο απ' αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει έναν κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών με συχνότητες ανεξαρτήτως αιτιολογίας, από κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 2.000 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν λινεζολίδη στις συνιστώμενες δόσεις για διάστημα έως και 28 ημέρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μεγαλύτερη συχνότητα που αναφέρθηκαν ήταν διάρροια (8,4%), κεφαλαλγία (6,5%), ναυτία (6,3%) και έμετος (4,0%).

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 λινεζολίδη 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/ Οργανικό Σύστημα	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, συμπεριλαμ- βανομένης της ψευδομεμ- βρανώδους κολίτιδας*		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία*†	λευκοπενία*, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπε- νία*, ηωσινοφιλία	πανκυτταρο- πενία*		μυελοκαταστολή*, σιδηροβλαστική αναιμία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπονατρίαμια			γαλακτική οξέωση*
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, αλλαγή γεύσης (μεταλλική γεύση), ζάλη	σπασμοί*, υπαισθησία, παραισθησία			σύνδρομο σεροτονίνης **, περιφερική νευροπάθεια*
Οφθαλμικές		θάμβος οράσεως*	μεταβολές		οπτική

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	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)
διαταραχές			στο έλλειμμα οπτικού πεδίου *		νευροπάθεια*, οπτική νευρίτιδα*, απώλεια όρασης*, μεταβολές στην οπτική οξύτητα*, μεταβολές στην οπτική αντίληψη χρωμάτων*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές			
Καρδιακές διαταραχές		αρρυθμία (ταχυκαρδία)			
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση	παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, έμετος, εντοπισμένο ή γενικευμένο κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, γλωσσίτιδα, υδαρές κενώσεις, στοματίτιδα, αποχρωματισμός ή αλλοιώσεις της γλώσσας	επιφανειακός δυσχρωματι- σμός οδόντος		
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	κνησμός, εξάνθημα	κνίδωση, δερματίτιδα, εφίδρωση			πομοφυλώδεις διαταραχές όπως αυτές που περιγράφονται ως σύνδρομο Stevens- Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, αλωπεκία
Διαταραχές των	αυξημένο	νεφρική			

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	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)
νεφρών και των συροφόρων οδών	άζωτο ουρίας αίματος	ανεπάρκεια, αυξημένη κρεατινίνη, πολυουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγι- κού συστήματος και του μαστού		αιδοιοκολπική διαταραχή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, εντοπισμένο άλγος	ρίγη, κόπωση, άλγος στο σημείο της ένεσης, αυξημένη δίψα			
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένη LDH, κρεατινική κινάση, λιπάση, αμυλάση ή μεταγευματι- κή γλυκόζη. Μειωμένη ολική πρωτεΐνη, λευκωματίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Αυξημένο ή μειωμένο κάλιο ή διττανθρακι- κά. <u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένα ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης ή αριθμός ερυθροκυττά- ρων. Αυξημένος ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένο νάτριο ή ασβέστιο. Μειωμένη μεταγευματική γλυκόζη. Αυξημένα ή μειωμένα χλωριούχα. <u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένος αριθμός δικτυοερυθρο- κυττάρων. Μειωμένα ουδετερόφιλα.			

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	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)
	ή λευκοκυττά- ρων.				

*Βλ. παράγραφο 4.4

**Βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5

†Βλ. παρακάτω

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

†Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, στις οποίες η λινεζολίδη χορηγήθηκε για διάστημα έως και 28 ημέρες, αναφέρθηκε αναιμία στο 2,0% των ασθενών. Σ' ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης σε ασθενείς με απειλητικές λοιμώξεις για τη ζωή και υποκείμενους παράγοντες συννοσηρότητας, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αναιμία όταν έλαβαν λινεζολίδη για χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο των 28 ημερών ήταν 2,5% (33/1326), έναντι ποσοστού 12,3% (53/430) όταν έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ωστόσο, οι παρακάτω πληροφορίες μπορεί να αποδειχτούν χρήσιμες:

Συνιστάται υποστηρικτική θεραπεία, καθώς και διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Περίπου το 30% της δόσης της λινεζολίδης απομακρύνεται με αιμοδιύλιση διάρκειας 3 ωρών, ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία για την απομάκρυνση της λινεζολίδης με περιτοναιοδιύλιση ή με αιμοδιήθηση. Οι

δύο κύριοι μεταβολίτες της λινεζολίδης απομακρύνονται επίσης ως έναν ορισμένο βαθμό με την αιμοδιύλιση.

Οι ενδείξεις τοξικότητας σε αρουραίους μετά από δόσεις λινεζολίδης 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: Αντιβακτηριδιακά για συστηματική χρήση, Άλλα αντιβακτηριδιακά, Κωδικός ATC: J 01 XX08

Γενικές Ιδιότητες

Η λινεζολίδα είναι συνθετικός αντιβακτηριδιακός παράγοντας που ανήκει σε μια νέα κατηγορία αντιβιοτικών, τις οξαζολιδίνες. Έχει *in vitro* δράση κατά των αερόβιων Gram θετικών βακτηριδίων και των αναερόβιων μικροοργανισμών. Η λινεζολίδα αναστέλλει επιλεκτικά την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηριδίων, μέσω ενός μοναδικού μηχανισμού δράσης.

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

Η *in vitro* μετα-αντιβιοτική δράση (ΜΑΔ) της λινεζολίδης για το *Staphylococcus aureus* ήταν περίπου 2 ώρες. Όταν μετρήθηκε σε πειραματόζωα, η *in vivo* ΜΑΔ ήταν 3,6 και 3,9 ώρες για τους *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*, αντίστοιχα. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα, η φαρμακοδυναμική παράμετρος κλειδί για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος κατά τη διάρκεια του οποίου τα επίπεδα της λινεζολίδης 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) παρουσιάζονται παρακάτω:

Συστάσεις EUCAST (2017-03-10, v 7.1)

	Ευαίσθητοι οργανισμοί	Ανθεκτικοί οργανισμοί
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	>4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus</i> group A, B, C και G*	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
Όρια ευαισθησίας που δε σχετίζονται με συγκεκριμένα είδη ¹	≤ 2 mg/L	>4 mg/L

* Τα μη ευαίσθητα προϊόντα απομόνωσης είναι σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Η επαλήθευση της ανιχνευσιμότητας και της αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε οποιοδήποτε τέτοιο προϊόν απομόνωσης, πρέπει να επιβεβαιωθεί και το προϊόν απομόνωσης να αποσταλεί σε εργαστήριο αναφοράς.

¹Αυτά τα όρια ευαισθησίας χρησιμοποιούνται μόνο όταν δεν υπάρχουν όρια ευαισθησίας συγκεκριμένων ειδών ή άλλες συστάσεις (παύλα ή σημείωση) στους ειδικούς πίνακες ειδών.

Ανθεκτικότητα

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα στελέχη και ως εκ τούτου, οι τοπικές πληροφορίες αντοχής είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού,

όταν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής είναι τέτοιος ώστε η ωφέλεια του αντιμικροβιακού παράγοντα σε τουλάχιστον κάποιους τύπους λοιμώξεων να είναι αμφισβητήσιμη.

Κατηγορία
<u>Ευαίσθητοι οργανισμοί</u> Gram θετικά αερόβια: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι <i>Streptococcus agalactiae*</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> Της Ομάδας C streptococci Της Ομάδας G streptococci Gram θετικά αναερόβια: <i>Clostridium perfringens</i> Αναερόβιοι <i>Peptostreptococcus</i> Είδη <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Ανθεκτικοί οργανισμοί</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Είδη <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Είδη <i>Pseudomonas</i>

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

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

Αντοχή

Διασταυρούμενη αντοχή

Ο μηχανισμός δράσης της λινεζολίδης διαφέρει από τον μηχανισμό 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 λινεζολίδη είναι συνήθως δραστηρική εναντίον μικροοργανισμών που ανθίστανται σε μία ή σε περισσότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων.

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

Όπως έχει τεκμηριωθεί 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 ευαίσθησας με τη λινεζολίδη. Αντοχή στη λινεζολίδη έχει αναφερθεί για τους εντερόκοκκους, το *Staphylococcus aureus* και τους αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους. Αυτό γενικά έχει συσχετιστεί 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 λινεζολίδης (10 mg/kg κάθε οκτώ ώρες) συγκρίθηκε μ' 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, βακτηριαιμίας σχετιζόμενης με καθετήρα, βακτηριαιμίας άγνωστης προέλευσης και άλλων λοιμώξεων), σε παιδιά από τη γέννησή τους έως 11 ετών. Τα ποσοστά κλινικής θεραπείας στον πληθυσμό που αξιολογήθηκε κλινικά ήταν 89,3% (134/150) και 84,5% (60/71) για τη λινεζολίδα και τη βανκομυκίνη, αντίστοιχα (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Η λινεζολίδα 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 από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της λινεζολίδης (από 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 παρόμοια μ' εκείνη που επιτυγχάνεται με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η C_{max} και η C_{min} της λινεζολίδης 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 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 μέσο 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 λινεζολίδης έχουν προσδιοριστεί σε διάφορα υγρά από περιορισμένο αριθμό ατόμων σε μελέτες με εθελοντές μετά από πολλαπλή χορήγηση. Η αναλογία της λινεζολίδης 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 λινεζολίδης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σχέση με το πλάσμα στη C_{max} ήταν 0,7:1,0 μετά από πολλαπλή χορήγηση λινεζολίδης.

Βιομετασχηματισμός

Η λινεζολίδα μεταβολίζεται κυρίως με οξειδωση του δακτυλίου της μορφολίνης που οδηγεί κυρίως στο σχηματισμό δύο αδρανών παραγώγων καρβοξυλικού οξέος ανοιχτού δακτυλίου: του μεταβολίτη αμινοαιθοξυ-οξικού οξέος (PNU-142300) και του μεταβολίτη υδροξυαιθυλο-γλυκίνης (PNU-142586). Ο μεταβολίτης υδροξυαιθυλο-γλυκίνη (PNU-142586) είναι ο κυριότερος μεταβολίτης στον άνθρωπο και πιστεύεται ότι σχηματίζεται με μη ενζυματική διαδικασία. Ο μεταβολίτης αμινοαιθοξυ-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 λινεζολίδη 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 δε 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 λινεζολίδης είναι κατά μέσο όρο 5-7 ώρες.

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

Ειδικοί Πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg, παρατηρήθηκε 7-8πλάσια αύξηση στην έκθεση στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της λινεζολίδης στο πλάσμα ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην AUC του μητρικού φαρμάκου. Παρ'όλο που παρατηρείται κάποια απομάκρυνση των κυριότερων μεταβολιτών της λινεζολίδης με αιμοδιύλιση, τα επίπεδα των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά υψηλότερα μετά από διύλιση, 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 υποβάλλονταν σε τακτική αιμοδιύλιση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις των δύο κυριότερων μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από χορήγηση αρκετών ημερών ήταν περίπου το 10-πλάσιο εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα της λινεζολίδης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών): Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης στα παιδιά και τους εφήβους (ηλικίας < 18 ετών) και επομένως, η χρήση της λινεζολίδης σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα δε συνιστάται (βλ. 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 λινεζολίδης (με βάση τα kg σωματικού βάρους) είναι μεγαλύτερη σε παιδιατρικούς ασθενείς απ'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 μ' εκείνες που επιτεύχθηκαν με τη χορήγηση 600 mg λινεζολίδης δύο φορές ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς.

Σε νεογνά ηλικίας μέχρι μιας εβδομάδας, η συστηματική κάθαρση της λινεζολίδης (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 γέννησή τους. Παρ' όλα αυτά, δεν αναμένεται εκτεταμένη συσσώρευση μ' αυτό το δοσολογικό σχήμα κατά τη 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 λινεζολίδης ήταν παρόμοια μ' αυτή των ενηλίκων μετά από δόση 600 mg. Επομένως, οι έφηβοι στους οποίους χορηγούνται 600 mg ανά 12 ώρες ημερησίως θα έχουν παρόμοια έκθεση μ' αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν την ίδια δόση.

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η φαρμακοκινητική της λινεζολίδης δε 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 λινεζολίδης δε 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 ότι είναι ανεκτές και επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λινεζολίδη μειώνει τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα ενήλικων αρσενικών αρουραίων, σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα μ' 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 θεραπεία λινεζολίδης 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 λινεζολίδη επηρεάζει την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στον αρουραίο. Η επιπρόσθετη χορήγηση τεστοστερόνης δεν απέτρεψε τις ανεπιθύμητες δράσεις στη γονιμότητα που προκαλούνται από τη λινεζολίδη. Δεν παρατηρήθηκε υπερτροφία της επιδιδυμίδας σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για διάστημα 1 μήνα, παρ' όλο που παρατηρήθηκε αλλαγή βάρους σε όργανα όπως ο προστάτης, οι όρχεις και η επιδιδυμίδα.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδωσαν καμία απόδειξη τερατογόνου δράσης, σε επίπεδα έκθεσης τετραπλάσια από ή ισοδύναμα μ' εκείνα που αναμένονται στον άνθρωπο, αντίστοιχα. Οι ίδιες συγκεντρώσεις λινεζολίδης 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 εξάρσης 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, μειωμένη οστεοποίηση των στερνιδίων, μειωμένη επιβίωση απογόνων και ήπιες καθυστερήσεις στην ωρίμανση. Μετά το ζευγάρωμά τους, μερικοί από τους απογόνους αυτούς εμφάνισαν ενδείξεις αναστρέψιμης, δοσοεξαρτώμενης αύξησης σε προεμφυτευτική απώλεια, με αντίστοιχη μείωση στη 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 λινεζολίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν και οι συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν υψηλότερες από εκείνες στο μητρικό πλάσμα.

Η λινεζολίδη προκάλεσε αναστρέψιμη μυελοκαταστολή σε αρουραίους και σε σκύλους.

Σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν 80 mg/kg/ημέρα λινεζολίδης από στόματος για 6 μήνες, παρατηρήθηκε μη αναστρέψιμη, ελάχιστη έως ήπια αξονική εκφύλιση του ισχιακού νεύρου. Ελάχιστη εκφύλιση του ισχιακού νεύρου παρατηρήθηκε επίσης σ'έναν αρσενικό αρουραίο σ' 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 δοσολογίας, 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 που αναφέρθηκε σε ηλικιωμένους αρουραίους και ενδέχεται να αποτελεί επιδείνωση μίας συνήθους αλλοίωσης.

Τα προκλινικά στοιχεία, που βασίζονται σε συμβατικές μελέτες τοξικότητας και γονιδοτοξικότητας, μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, δεν αποκάλυψαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο, πέρα από εκείνους που αναφέρονται σ' 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 γονιδοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Glucose monohydrate
Sodium citrate (E331)
Citric acid anhydrous (E330)
Hydrochloric acid (E507)
Sodium hydroxide (E524)
Water for injections

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν πρέπει να εισάγονται πρόσθετες ουσίες στο διάλυμα αυτό. Σε περίπτωση που η λινεζολίδη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, το κάθε φάρμακο θα πρέπει να δίνεται 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 λινεζολίδης με συμβατό διάλυμα έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Είναι γνωστό ότι το διάλυμα για έγχυση του Linesol δεν είναι φυσικά συμβατό με τις εξής ουσίες: αμφοτερικίνη Β, γλωροπρομαζίνη υδροχλωρική, διαζεπάμη, πενταμιδίνη ισαθιονική, ερυθρομυκίνη γαλακτοβιονική, νατριούχος φαινυτοΐνη και σουλφαμεθοξάζολη / τριμεθοπρίμη. Επιπλέον, είναι χημικά μη συμβατό με νατριούχο κεφτριαζόνη.

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής είναι 24 μήνες.

Μετά το άνοιγμα: από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση 25^ο C και να μην καταψύχεται. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία (εξωτερικό κάλυμμα και χάρτινο κουτί) μέχρις ότου είναι έτοιμο προς χρήση, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκοι έγχυσης μιας χρήσης, έτοιμοι για χρήση. Ο σάκος περιέχει 300 ml διάλυμα και είναι συσκευασμένος σε χαρτόκουτο. Το κάθε κουτί περιέχει 1, 5 ή 10 σάκους έγχυσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Μόνο για μία χρήση. Αφαιρέστε το εξωτερικό κάλυμμα μόνο 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 στειρότητα του προϊόντος μπορεί να έχει απωλεστεί. Το διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά πριν από τη χρήση και μόνο διαυγή διαλύματα, χωρίς σωματίδια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Μην χρησιμοποιήσετε τους σάκους αυτούς συνδεδεμένους σε σειρά. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιηθέντος διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται. Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μην επανασυνδέσετε μερικώς χρησιμοποιηθέντες σάκους.

Το διάλυμα για έγχυση Linesol 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).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VOCATE Φαρμακευτική ΑΕ
Γούναρη 150
16674 Γλυφάδα
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ