

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynoxid 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg λινεζολίδης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό, ωοειδές, δισκίο με ανάγλυφη ένδειξη «ZYV» στη μια πλευρά και «600» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νοσοκομειακή πνευμονία

Πνευμονία της κοινότητας

Το Zynoxid ενδείκνυται στους ενήλικες για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας για τις οποίες είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτηρίδια. Για να προσδιοριστεί αν το Zynoxid αποτελεί κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων ή πληροφορίες για την επίπτωση της αντοχής σε αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταξύ των Gram θετικών βακτηριδίων (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 Zynoxid ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων **μόνο** εάν 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 μόνο σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο

4.4). Σε 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 Zynoxid διάλυμα για έγχυση, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία από την παρεντερική οδό μπορεί να συνεχίσουν με οποιαδήποτε από τις από του στόματος χορηγούμενες μορφές όταν ενδείκνυται κλινικά. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα της λινεζολίδης από το στόμα είναι περίπου 100%.

Συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια θεραπείας για ενήλικες:

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

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

Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 28 ημέρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της 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 βακτηραιμία.

Η συνιστώμενη δόση για το διάλυμα για έγχυση καθώς και για τα δισκία/κοκκία για πόσιμο εναιώρημα είναι πανομοιότυπη ως εξής:

Λοιμώξεις	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Νοσοκομειακή πνευμονία	600 mg	10-14 Συνεχόμενες Ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας	δύο φορές ημερησίως	
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 δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι:

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. Κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό):

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δόσης. 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 μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το 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 αιμοδιύλιση, ωστόσο οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών αυτών εξακολουθούν να είναι σημαντικά υψηλότερες μετά από διύλιση, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται 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 που υποβάλλονται σε διύλιση, και μόνον 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 κάθαρση (CAPD) ή σε εναλλακτικές θεραπείες για νεφρική ανεπάρκεια (εκτός από την αιμοδιύλιση).

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία και η χρήση της λινεζολίδης συνιστάται μόνον 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 από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Οδός χορήγησης: Από του στόματος χρήση.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

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

Εκτός εάν διατίθενται κατάλληλα μέσα για συχνή παρατήρηση και παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η λινεζολίδη 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 (βλ. παράγραφο 4.4), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₁ σεροτονίνης (τριπτάνες), συμπαθομιμητικούς παράγοντες με άμεση ή έμμεση δράση (συμπεριλαμβανομένων και των αδρενεργικών βρογχοδιασταλτικών, ψευδοεφεδρίνη και φαινυλοπροπανολαμίνη), αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (π.χ. επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη), ντοπαμινεργικούς παράγοντες (π.χ. ντοπαμίνη, δοβουταμίνη), πεθιδίνη ή βουσπιρόνη.

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

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

Επιπλέον, συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση της πλήρους αιματολογικής εικόνας (συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων,

συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων και διαφοροποιημένων λευκοκυττάρων) σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη ανεξάρτητα από την αιματολογική τους εικόνα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε μελέτες παρηγορητικής χρήσης αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση 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 λινεζολίδη 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 θνητότητας σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με Gram θετικές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος συνδεδεμένες με χρήση καθετήρα

Σε μία ανοιχτή μελέτη σε σοβαρά πάσχοντες από λοιμώξεις συνδεδεμένες με χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με βανκομυκίνη/δικλοξακιλλίνη/οξακιλλίνη [78/363 (21,5%) έναντι 58/363 (16,0%)]. Ο κύριος παράγοντας που επηρέασε τα ποσοστά θνητότητας ήταν η κατάσταση της λοίμωξης από Gram θετικά παθογόνα κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα ποσοστά θνητότητας ήταν παρόμοια στους ασθενείς με λοιμώξεις οφειλόμενες αμιγώς σε Gram θετικούς μικροοργανισμούς (λόγος σχετικών πιθανοτήτων [odds ratio] 0,96, διάστημα εμπιστοσύνης 95 %: 0,58-1,59) αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p=0,0162$) στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν 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 σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.1). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών θα πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Διάρροια και κολίτιδα σχετιζόμενες με αντιβιοτικά

Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά και κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της διάρροιας που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile*, έχουν συσχετισθεί με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της 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. Σε αυτή την περίπτωση φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό του εντέρου αντενδείκνυνται.

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 παρουσιασθεί γαλακτική οξέωση, τα οφέλη της συνέχισης 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 η γαλακτική οξέωση, η αναιμία και η νευροπάθεια (οπτική και περιφερική). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται για περισσότερο από 28 ημέρες.

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) και τα οπιοειδή (βλ. παράγραφο 4.5). Επομένως, η συγχορήγηση της λινεζολίδης με σεροτονινεργικούς παράγοντες αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), εκτός από τις περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση λινεζολίδης και σεροτονινεργικών παραγόντων είναι απαραίτητη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης όπως η γνωσιακή δυσλειτουργία, η υπερπυρεξία, η αύξηση αντανάκλαστικών και η έλλειψη συντονισμού. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του ενός ή και των δύο παραγόντων. Εάν το συγχωρηγούμενο σεροτονινεργικό φάρμακο διακοπεί, μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα απόσυρσης.

Υπονατρίαμια και SIADH

Υπονατρίαμια και/ή Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης της Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH) έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη. Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων νατρίου στον ορό σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υπονατρίαμιας, όπως ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη).

Περιφερική και οπτική νευροπάθεια

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

Θα πρέπει να γίνεται σύσταση σε όλους τους ασθενείς να αναφέρουν συμπτώματα οπτικής διαταραχής, όπως μεταβολές στην οπτική οξύτητα, μεταβολές στην αντίληψη των χρωμάτων, θάμβος όρασης ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία. Στις περιπτώσεις αυτές

συνιστάται άμεση εκτίμηση με την παραπομπή σε οφθαλμίατρο, όπως απαιτείται. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνουν Zynoxid 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 Zynoxid 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 παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν το Zynoxid. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις αναφέρθηκε ιστορικό σπασμών ή παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σπασμών. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς προκειμένου να ενημερώνουν τον ιατρό τους εάν έχουν ιστορικό σπασμών.

Αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης

Η λινεζολίδη 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 λινεζολίδης όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις και/ή με συγχρηγούμενα φάρμακα που θα μπορούσαν να τους θέσουν σε κίνδυνο από την αναστολή της MAO. Επομένως, η λινεζολίδη 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).

Χρήση με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης

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

Επιμόλυνση

Οι επιδράσεις της θεραπείας 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 λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση της λινεζολίδης εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο καντιντίαση 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 μόνον 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 μόνον 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 με 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 αξιολογηθεί.

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

Νάτριο

Τα Zynoxid 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο. Οι ασθενείς που ακολουθούν διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου μπορούν να ενημερωθούν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης

Η λινεζολίδη είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (MAOI). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα και σχετικά με την ασφάλεια της λινεζολίδης όταν χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να τους θέσουν σε κίνδυνο λόγω της αναστολής της MAO. Επομένως, η λινεζολίδη δεν 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 τιτλοδοτούνται 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, νευρική κατάσταση, τρόμος, ερυθρότητα, εφίδρωση και υπερπυρεξία) σε φυσιολογικά άτομα που έλαβαν λινεζολίδα και δεξτρομεθορφάνη.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά: υπήρξε μία αναφορά ασθενούς που παρουσίασε εικόνα παρόμοια με του συνδρόμου σεροτονίνης, ενώ ελάμβανε λινεζολίδα 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) και τα οπιοειδή, έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου σεροτονίνης. Επομένως, ενώ η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ο χειρισμός των ασθενών για τους οποίους είναι απαραίτητη η θεραπεία με λινεζολίδα και σεροτονινεργικούς παράγοντες, περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Χρήση με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης

Καμία σημαντική επίδραση στην πίεση δεν παρατηρήθηκε σε άτομα που έλαβαν μαζί λινεζολίδα και λιγότερο από 100 mg τυραμίνη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι απαιτείται μόνο η αποφυγή της πρόσληψης υπερβολικών ποσοτήτων τροφής και ποτών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (π.χ. ώριμο τυρί, εκχυλίσματα μαγιάς, μη απεσταγμένα οινοπνευματώδη ποτά και προϊόντα ζύμωσης σόγιας όπως σάλτσα σόγιας).

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450

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

Ριφαμπικίνη

Η επίδραση της ριφαμπικίνης στη φαρμακοκινητική της λινεζολίδης μελετήθηκε σε 16 υγιείς ενήλικες άνδρες εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε λινεζολίδα 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 προσετέθη βαρφαρίνη στη θεραπεία με λινεζολίδα 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 λινεζολίδα για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας, αν υπάρχει, των ευρημάτων αυτών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λινεζολίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ένας 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

Μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι η λινεζολίδη και οι μεταβολίτες της μπορεί 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 τους δοθεί η συμβουλή να μην οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που παρουσιαστεί κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει μία αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών με συχνότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας από κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 6.000 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν λινεζολίδη στις συνιστώμενες δόσεις για διάστημα μέχρι και 28 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν διάρροια (8.9%), ναυτία (6.9%), έμετος (4.3%) και κεφαλαλγία (4.2%).

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 (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	καντιντίαση, καντιντίαση του στόματος, κολπική καντιντίαση, μυκητιασικές λοιμώξεις	κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανο- μένης της ψευδομεμβρανώ- δους κολίτιδας*, κολπίτιδα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	θρομβοπενία*, αναιμία*†	πανκυτταροπενία*, λευκοπενία*, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία	σιδηροβλαστική αναιμία*		μυελοκαταστολή*
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*, περιφερική νευροπάθεια*, υπαισθησία, παραίσθησία			σύνδρομο σεροτονίνης**
Οφθαλμικές διαταραχές		οπτική νευροπάθεια*, θάμβος οράσεως*	μεταβολές στο έλλειμμα στα οπτικά πεδία*		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,	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, κοιλιακή διάταση, ξηροστομία, γλωσσίτιδα, μη σχηματισμένες	επιφανειακός δυσχρωματισμός οδόντος		

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
	δυσπενία	κενώσεις, στοματίτιδα, αποχρωματισμός ή αλλοιώσεις της γλώσσας			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις ηπατικές δοκιμασίες: αυξημένη AST, ALT ή αλκαλική φωσφατάση	αυξημένη ολική χολερυθρίνη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα	αγγειοοίδημα, κνίδωση, δερματίτιδα πομφολυγώδης, δερματίτιδα, εφίδρωση	τοξική επιδερμική νεκρόλυση [#] , σύνδρομο Stevens- Johnson [#] , αγγειίτιδα από υπερευαισθησία		αλωπεκία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος	νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη κρεατινίνη, πολυουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		αιδοιοκολπική διαταραχή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, εντοπισμένο άλγος	ρίγη, κόπωση, άλγος της θέσης ένεσης, αυξημένη δίψα			
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένη LDH, κρεατινική κινάση, λιπάση, αμυλάση ή μεταγευματική γλυκόζη. Μειωμένη ολική πρωτεΐνη, λευκωματίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Αυξημένο ή μειωμένο κάλιο ή διττανθρακικά.	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένο νάτριο ή ασβέστιο. Μειωμένη μεταγευματική γλυκόζη. Αυξημένα ή μειωμένα χλωριούχα.			

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 ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
	<u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένα ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης ή αριθμός ερυθροκυττάρων. Αυξημένος ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκοκυττάρων.	<u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένος αριθμός δικτυοερυθροκυττά- ρων. Μειωμένα ουδετερόφιλα.			

*Βλ. παράγραφο 4.4

**Βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5

Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας υπολογισμένη με τη χρήση του «Κανόνα των 3»

†Βλ. παρακάτω

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

†Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες η λινεζολίδη χορηγήθηκε για διάστημα μέχρι 28 ημέρες αναφέρθηκε αναιμία στο 2,0% των ασθενών. Σε ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης σε ασθενείς με απειλητικές λοιμώξεις για τη ζωή και υποκείμενες συννοσηρότητες, 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 γέννηση έως 17 ετών) δεν υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας της λινεζολίδης για παιδιατρικούς ασθενείς διαφέρει από 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:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: + 357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

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

Συνιστάται υποστηρικτική θεραπεία καθώς και διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Περίπου το 30% της δόσης της 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 σε 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: Άλλα αντιβακτηριδιακά, κωδικός ATC : J01XX08

Γενικές ιδιότητες

Η λινεζολίδα είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε νέα τάξη αντιβιοτικών, τις οξαζολιδινόνες. Έχει in vitro δράση κατά των αερόβιων Gram-θετικών βακτηριδίων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Η λινεζολίδα αναστέλλει επιλεκτικά την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηριδίων με μοναδικό μηχανισμό δράσης. Συγκεκριμένα, δεσμεύεται σε ένα σημείο στο ριβόσωμα του βακτηριδίου (23S της υπομονάδας 50S) και αναστέλλει τον σχηματισμό λειτουργικού 70S συμπλόκου έναρξης, που αποτελεί ουσιαστική μονάδα του μεταφραστικού μηχανισμού.

Η in vitro μετααντιβιοτική δράση (ΜΑΔ) της λινεζολίδης για *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 διεξάχθηκαν 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 λοιμωγόνο οργανισμό.

Όρια ευαισθησίας

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

Ευαισθησία

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

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> * Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας C Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας G Gram θετικά αναερόβια: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</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 αποδειχθεί για ευαίσθητα απομονωθέντα στελέχη σε εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

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

Η αντοχή στη λινεζολίδα σχετίζεται με σημειακές μεταλλάξεις στο 23S rRNA.

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

Πληροφορίες από κλινικές μελέτες

Μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό:

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

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

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

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

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg, παρατηρήθηκε 7-8πλάσια αύξηση στην έκθεση στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της λινεζολίδης στο πλάσμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 30ml /λεπτό). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην AUC του μητρικού φαρμάκου. Παρ' όλο που παρατηρείται κάποια απομάκρυνση των κυριότερων μεταβολιτών της 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 υποβάλλοντο σε τακτική αιμοδιύλιση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις των δύο κυριότερων μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από χορήγηση πολλών ημερών ήταν περίπου το 10-πλάσιο εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα της 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 δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (δηλ. Child-Pugh τάξη A ή B). Η φαρμακοκινητική της λινεζολίδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δηλ. Child-Pugh τάξη C) δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, δεδομένου ότι η λινεζολίδα μεταβολίζεται με μη ενζυμική διαδικασία η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να μεταβάλλει σε σημαντικό βαθμό τον μεταβολισμό της (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών): Δεν υπάρχουν αρκετά 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 δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.2). Απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών, προκειμένου να καθοριστούν οι συστάσεις για την ασφαλή και αποτελεσματική δοσολογία. Φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε παιδιά (ηλικίας μίας εβδομάδας έως 12 ετών), η κάθαρση της λινεζολίδης (με βάση τα kg σωματικού βάρους) είναι μεγαλύτερη σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες, αλλά μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας.

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

Σε νεογνά ηλικίας μέχρι μίας 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 γέννηση. Παρ' όλα αυτά δεν αναμένεται εκτεταμένη συσσώρευση με 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 με αυτή των ενηλίκων μετά από δόση 600 mg. Επομένως, οι έφηβοι στους οποίους χορηγούνται 600 mg ανά 12 ώρες ημερησίως θα έχουν παρόμοια έκθεση με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν την ίδια δόση.

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λινεζολίδη μειώνει τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών αρουραίων σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με εκείνα στον άνθρωπο. Σε φυλετικά ώριμα πειραματόζωα, οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν αναστρέψιμα σε νεαρά πειραματόζωα που έλαβαν λινεζολίδη 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 μηνός, παρόλο 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 με εκείνα 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 έξαρσης της φυσιολογικής γενετικής προδιάθεσης για στερνικές αλλοιώσεις στο είδος των ποντικών που χρησιμοποιήθηκαν. Σε αρουραίους, ελάχιστη μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε εκθέσεις χαμηλότερες από τις 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 στην γονιμότητα. Σε κουνέλια παρατηρήθηκε μειωμένο εμβρυακό σωματικό βάρος μόνο στην περίπτωση παρουσίας μητρικής τοξικότητας (κλινικά σημεία, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους και μειωμένη κατανάλωση τροφής) σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης κατά 0,06 φορές σε σύγκριση με την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση με βάση τις AUC. Τα είδη είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητα στη δράση των αντιβιοτικών.

Η 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 του στόματος για 6 μήνες παρατηρήθηκε μη αναστρέψιμη, ελάχιστη έως ήπια αξονική εκφύλιση των ισχιακών νεύρων. Ελάχιστη εκφύλιση του ισχιακού νεύρου παρατηρήθηκε επίσης σε έναν αρσενικό αρουραίο σε αυτό το επίπεδο των δόσεων κατά την ενδιάμεση νεκροψία που διεξήχθη στους 3 μήνες. Διεξήχθη ευαίσθητη μορφολογική αξιολόγηση των μονιμοποιημένων με έγχυση ιστών, 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 σε ηλικιωμένους αρουραίους και ενδέχεται να αποτελεί επιδείνωση μίας συνήθους αλλοίωσης.

Τα προκλινικά δεδομένα, με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, πέρα από εκείνον που αναφέρεται σε άλλες παραγράφους αυτής της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μελέτες καρκινογένεσης/ογκογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί εν όψει της μικρής διάρκειας της χορήγησης και της έλλειψης γονοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου (προερχόμενο από καλαμπόκι)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου τύπου A

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Επικάλυψη δισκίου:
Opadry, white, YS-1-18202-A(e) που περιέχει:
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Κηρός καρναούβης (E903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

Σημείωση:

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

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) /αλουμινόφυλλο των 10 δισκίων συσκευασμένα σε κουτιά. Μεγέθη συσκευασίας: 10*, 20*, 30, 50 ή 60 δισκία.

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) /αλουμινόφυλλο των 10 δισκίων συσκευασμένα σε κουτί. Μεγέθη συσκευασίας: 100 δισκία (μόνο για νοσοκομειακή χρήση).

Σημείωση:

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμιά ειδική υποχρέωση για απόρριψη.
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 41058/15-6-2015
ΚΥΠΡΟΣ: 023036

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουνίου 2015

ΚΥΠΡΟΣ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Οκτωβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του:

Ελλάδα: <http://www.eof.gr>
Κύπρος: www.moh.gov.cy/phs