

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### ZYVOXID 2mg/ml soluzione per infusione Linezolid

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale **perché** **contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto **soltanto** per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i ~~loro~~ sintomi **della malattia** sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se **si manifesta** uno qualsiasi ~~degli~~ **effetti** indesiderati ~~o peggiora~~, **compresi quelli** ~~o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato~~ non elencati ~~o~~ in questo foglio, **si rivolga al medico** o al farmacista. **Vedere paragrafo 4.**

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zyvoxid e a che cosa serve
2. ~~Che~~ cosa deve sapere prima di essere trattato con Zyvoxid
3. Come viene somministrato Zyvoxid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zyvoxid
6. **Contenuto della confezione e a** Altre informazioni

#### 2. ~~Che~~ cosa deve sapere prima di essere trattato con Zyvoxid

##### Non deve essere trattato con Zyvoxid:

- se è allergico (ipersensibile) al linezolid o **ad** uno qualsiasi degli **altri componenti** ~~eccipienti~~ di questo medicinale.
- se prende o ha preso nel corso delle ultime 2 settimane uno qualunque dei medicinali chiamati inibitori delle monoamminossidasi (MAO, per esempio fenelzina, isocarbossazide, selegilina, moclobemide). Sono medicinali generalmente usati per trattare la depressione o il morbo di Parkinson.
- se allatta. ~~Zyvoxid~~ **medicinale** passa nel latte materno e può avere effetti sul bambino.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Zyvoxid può non essere adatto a lei se risponde di **si** ad una delle domande seguenti. In tal caso informi il medico, che dovrà controllarle lo stato generale di salute e la pressione del sangue prima e durante il trattamento, o che può decidere che una terapia alternativa è migliore per lei.

#### Faccia particolare attenzione con Zyvoxid

Informi il medico prima che le sia somministrato questo medicinale se:

- è facilmente soggetto alla formazione di lividi e a episodi di sanguinamento
- è anemico **(ha pochi globuli rossi)**
- è incline a contrarre infezioni

Informi il medico immediatamente se durante il trattamento soffre di:

- disturbi della vista come visione offuscata, alterazioni della visione dei colori, difficoltà a vedere i particolari, o se il campo visivo si restringe.
- **perdita di sensibilità nelle braccia o nelle gambe oppure sensazione di formicolio o pizzicore nelle braccia o nelle gambe.**

- durante il periodo in cui prende gli antibiotici, o dopo che ha terminato la terapia con gli antibiotici, incluso Zyvoxid, può sviluppare diarrea. Se la diarrea diventa grave o persistente o se nota che le feci contengono sangue o muco, deve smettere immediatamente di prendere Zyvoxid e deve consultare il medico. In queste condizioni, non deve assumere medicinali che fermano o rallentano i movimenti intestinali.
- nausea o vomito ricorrente, dolore addominale o respiro **affannoso e rapido**.

### **Altri medicinali ~~essunzione di Zyvoxid con altri medicinali~~**

C'è il rischio che Zyvoxid possa talvolta interagire con altri medicinali provocando effetti indesiderati come alterazioni della pressione, della temperatura o della frequenza cardiaca.

### **Uso di Zyvoxid con cibi e bevande**

- Zyvoxid le può essere somministrato prima, durante o dopo i pasti.
- Eviti di mangiare grandi quantità di formaggi stagionati, derivati del lievito o dei semi di soia, p.es. salsa di soia, e di bere alcolici, specialmente birre alla spina e vino. Il motivo è che **Zyvoxid questo medicinale** può reagire a una sostanza chiamata tiramina che è naturalmente presente in alcuni alimenti. **Questa interazione può provocare** un aumento della pressione del sangue.
- Se insorge un mal di testa pulsante dopo aver mangiato o bevuto, informi immediatamente il medico o il farmacista.

### **Gravidanza, e allattamento e fertilità**

L'effetto di Zyvoxid sulle donne in gravidanza non è conosciuto. Pertanto il medicinale non deve essere assunto in gravidanza a meno che non sia espressamente indicato dal medico. **Informi il medico se è incinta, se pensa di essere incinta o se sta cercando di restare incinta. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.**

Mentre assume Zyvoxid non deve allattare, perché il medicinale passa nel latte materno e può avere effetto sul bambino.

## **3. Come viene somministrato Zyvoxid**

### **Adulti**

Questo medicinale le verrà somministrato tramite infusione lenta (a goccia) in vena da un medico o da un operatore sanitario. La dose **usuale raccomandata** per gli adulti (età superiore a 18 anni) è di 300 ml (600 mg di linezolid) due volte al giorno, che viene somministrata direttamente nel sangue tramite infusione lenta endovenosa, per un periodo di tempo che va dai 30 ai 120 minuti.

### **Uso nei bambini**

Zyvoxid non è normalmente utilizzato per trattare bambini e adolescenti (di età inferiore ai 18 anni).

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, **Zyvoxid questo medicinale** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista** se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati durante il trattamento con Zyvoxid:

- diarrea grave contenente sangue e/o muco (colite associata ad antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa), che in casi ~~molto~~ rari può causare complicazioni che potrebbero mettere in pericolo di vita.
- nausea o vomito ricorrenti, dolore addominale o respiro ~~affannoso~~ rapido.
- con Zyvoxid sono stati segnalati attacchi epilettici o convulsioni. Se compaiono agitazione, confusione, delirio, rigidità, tremore, mancanza di coordinazione e convulsioni mentre sta assumendo anche dei farmaci antidepressivi chiamati SSRI (vedere paragrafo 2), deve informare il medico.

#### **Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 persona su 10):**

- Sanguinamenti o lividi inspiegabili, probabilmente dovuti a variazioni del numero di alcune cellule del sangue che possono influire sulla coagulazione o portare all'anemia
- Difficoltà a prendere sonno
- Aumento della pressione del sangue
- Anemia (pochi globuli rossi)
- Alterazioni del numero di alcune cellule del sangue che possono influire sulla capacità di combattere le infezioni
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Capogiri
- Dolore addominale localizzato o generale
- Costipazione
- Indigestione
- Dolore localizzato
- Febbre

#### **Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 persona su 100):**

- Infiammazione della vagina o dei genitali nelle donne
- ~~Alterazioni del numero di alcune cellule del sangue che possono influire sulla capacità di combattere le infezioni~~
- ~~Difficoltà a prendere sonno~~
- ~~Capogiri~~, Sensazioni come formicolio o intorpidimento
- Visione offuscata
- Ronzio nelle orecchie (tinnito)
- ~~Aumento della pressione del sangue~~, ~~i~~ Infiammazione delle vene
- ~~Indigestione, mal di stomaco, stipsi~~
- Secchezza o dolore alla bocca, gonfiore, dolore o scolorimento della lingua
- ~~Eruzione cutanea~~
- Dolore sulla parte del corpo dove è stata effettuata l'infusione
- Infiammazione delle vene (compresa la parte dove è stata effettuata l'infusione)
- Necessità di urinare più frequentemente
- ~~Febbre o~~ ~~B~~brividi, ~~fastidi e dolori~~
- Sensazione di stanchezza o di sete
- Infiammazione del pancreas
- Aumento della sudorazione
- Alterazioni delle proteine, sali o enzimi del sangue che misurano la funzionalità dei reni o del fegato
- ~~Riduzione del numero di cellule del sangue che combattono le infezioni~~
- Convulsioni
- Iponatremia (bassi livelli di sodio nel sangue)
- Insufficienza renale
- Riduzione delle piastrine

- Gonfiore addominale
- Attacchi ischemici transitori (temporanea alterazione dell'afflusso del sangue al cervello che provoca sintomi di breve durata come perdita della vista, debolezza alle braccia e alle gambe, difficoltà di articolazione del linguaggio e perdita di conoscenza)
- Dolore in sede di iniezione
- Infiammazione della pelle
- Aumento della creatinina
- Mal di stomaco
- Alterazioni della frequenza cardiaca (es. aumento della frequenza)

**Effetti indesiderati rari (possono verificarsi in meno di 1 persona su 1.000):**

- Alterazioni della frequenza cardiaca (es. aumento della frequenza)
- Attacco ischemico transitorio (temporanea alterazione dell'afflusso del sangue al cervello che provoca sintomi di breve durata come perdita della vista, debolezza alle braccia e alle gambe, difficoltà di articolazione del linguaggio e perdita di conoscenza)
- Insufficienza renale
- Restringimento del campo visivo
- Scolorimento superficiale dei denti, rimovibile con una pulizia dentale professionale (rimozione manuale)

**Sono stati inoltre segnalati i seguenti effetti indesiderati (frequenza non nota):**

- Sindrome serotoninergica (i cui sintomi comprendono accelerazione della frequenza cardiaca, confusione, eccesso di sudorazione, allucinazioni, movimenti involontari, brividi e tremori)
- Acidosi lattica (i cui sintomi comprendono nausea e vomito ricorrente, dolore addominale, respiro ~~affannoso~~ rapido)
- Malattie della pelle gravi
- Convulsioni
- Scolorimento superficiale dei denti, rimovibile con una pulizia dentale professionale (rimozione manuale)
- Anemia sideroblastica (un tipo di anemia [pochi globuli rossi])
- Alopecia (perdita di capelli)
- Iponatremia (bassi livelli di sodio nel sangue)
- Alterazioni della visione dei colori ~~o~~, difficoltà nella visione dei dettagli ~~o restringimento del campo visivo~~
- Riduzione del numero di cellule del sangue
- Debolezza e/o alterazioni sensoriali

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [Agenzia Italiana del Farmaco il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**6. Contenuto della confezione e a Altre informazioni**

**Cosa contiene Zyvoxid soluzione per infusione**

- Il principio attivo è linezolid. 1 ml di soluzione contiene 2 mg di linezolid.

- Gli ~~eccipienti~~ altri componenti sono glucosio monoidrato (un tipo di zucchero), sodio citrato (E331), acido citrico anidro (E330), acido cloridrico (E507) o sodio idrossido (E524), e acqua per preparazioni iniettabili.

Questo medicinale è autorizzato negli stati membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Grecia	Zyvoxid
<del>Ungheria</del>	<del>Zyvox</del>
Islanda	Zyvoxid

Questo foglio illustrativo è stato ~~approvato~~ aggiornato l'ultima volta il 01/2014 ~~il 01/2016~~

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

## **ISTRUZIONI PER OPERATORI SANITARI**

### **Guida per il personale ospedaliero**

#### **Zyvoxid 2mg/ml soluzione per infusione**

#### **Linezolid**

Per ulteriori informazioni si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).  
IMPORTANTE: Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto prima di effettuare la prescrizione.

Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Quando si sospetta o si ha la certezza di essere in presenza di coinfezioni con patogeni Gram-negativi, deve essere iniziata una terapia concomitante specifica contro i patogeni Gram-negativi.

#### **Descrizione**

Sacche per infusione monouso, pronte per l'uso, in pellicola priva di lattice, multiestrato in poliolefine (*Excel o Freeflex*) sigillate all'interno di un foglio di laminato.

Le sacche contengono 300 ml di soluzione e sono confezionate in una scatola. Ogni scatola contiene 1, 2, 5, 10\*, 20 o 25 sacche per infusione.

#### **Nota:**

\*Soltanto le scatole da 10 sacche sono attualmente commercializzate.

Zyvoxid 2mg/ml soluzione per infusione contiene linezolid 2mg/ml in soluzione isotonica, trasparente, e variabile dall'incolore al giallo. Gli eccipienti sono: glucosio monoidrato, sodio citrato (E331), acido citrico anidro (E330), acido cloridrico (E507) o sodio idrossido (E524), acqua per preparazioni iniettabili.

Pazienti con insufficienza epatica grave (cioè classe C di Child-Pugh): Poiché il linezolid viene metabolizzato mediante un processo non enzimatico, una alterazione della funzionalità epatica non deve modificarne significativamente il suo metabolismo, pertanto non si raccomanda nessuna modifica della dose. Tuttavia, non ci sono dati farmacocinetici ed esiste un'esperienza clinica limitata su Zyvoxid in pazienti con insufficienza epatica grave. Linezolid deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con insufficienza epatica grave e soltanto quando i vantaggi previsti superano i rischi teorici.

#### **Controindicazioni**

Pazienti con ipersensibilità al linezolid o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Il linezolid non deve essere utilizzato in pazienti in trattamento con medicinali che inibiscono le monoamino-ossidasi A o B (per es., fenelzina, isocarbossazide, selegilina, moclobemide) o entro due settimane dall'assunzione di tali medicinali.

Il linezolid non deve essere somministrato a pazienti che presentano le seguenti condizioni cliniche o che assumono i seguenti tipi di medicinali concomitanti se non sono disponibili strutture per una stretta osservazione del paziente e per il monitoraggio della pressione arteriosa:

- Pazienti con ipertensione incontrollata, feocromocitoma, carcinoide, tireotossicosi, depressione bipolare, disturbi schizoaffettivi, stati confusionali acuti.
- Pazienti che assumono i seguenti medicinali—: inibitori del re-uptake della serotonina, antidepressivi triciclici, agonisti per il recettore 5HT<sub>1</sub> della serotonina (triptani).

simpaticomimetici ad azione diretta o indiretta (tra cui broncodilatatori adrenergici, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), sostanze vasopressorie (ad esempio adrenalina, noradrenalina), sostanze dopaminergiche (ad esempio dopamina, dobutamina), petidina o buspirone.

L'allattamento al seno deve essere interrotto prima o durante la somministrazione.

### **Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

#### **Mielosoppressione**

Nei pazienti trattati con linezolid sono stati segnalati casi di mielosoppressione (comprendente anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia). Nei casi ad esito noto, è stato osservato che i parametri ematologici alterati erano risaliti verso i valori precedenti il trattamento, una volta che il linezolid era stato sospeso. Il rischio di questi effetti sembra essere correlato alla durata del trattamento. I pazienti anziani in trattamento con linezolid possono correre un rischio maggiore di presentare discrasie ematiche rispetto ai pazienti più giovani. La trombocitopenia può verificarsi più comunemente nei pazienti con insufficienza renale grave, in dialisi oppure no. Si raccomanda, pertanto, un accurato monitoraggio della conta degli elementi del sangue nei pazienti con pre-esistente anemia, granulocitopenia o trombocitopenia; nei pazienti che ricevono concomitanti medicinali che possono diminuire i livelli di emoglobina, deprimere la conta degli elementi del sangue o esercitare effetti avversi sulla conta o sulla funzione delle piastrine; nei pazienti con insufficienza renale grave; nei pazienti in terapia con linezolid da più di 10 – 14 giorni. In tali pazienti, il linezolid deve essere somministrato soltanto quando sia possibile un accurato monitoraggio dei livelli di emoglobina o sia possibile effettuare la conta degli elementi del sangue e delle piastrine.

Se durante il trattamento con linezolid si dovesse manifestare significativa mielosoppressione, si deve interrompere la somministrazione, tranne nel caso che la continuazione della terapia sia considerata assolutamente necessaria; in tale evenienza devono essere intrapresi un monitoraggio intensivo della conta degli elementi del sangue ed adeguate misure di trattamento.

Si raccomanda, inoltre, il monitoraggio completo, settimanale, della conta degli elementi del sangue (comprendente anche i livelli di emoglobina, le piastrine e il conteggio totale e differenziato dei leucociti) nei pazienti che ricevono linezolid, indipendentemente dai valori basali.

Nel corso di studi per uso compassionevole, è stata segnalata una maggiore incidenza di casi di anemia grave nei pazienti trattati con linezolid per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni. In questi pazienti la necessità di una trasfusione ematica è stata più frequente. Casi di anemia con necessità di trasfusione sono stati segnalati anche nell'esperienza dopo la commercializzazione, con un'incidenza maggiore nei pazienti sottoposti a terapia con linezolid per periodi superiori a 28 giorni.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di anemia sideroblastica. Nei casi in cui era noto il tempo d'insorgenza, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto il trattamento con linezolid da più di 28 giorni. La maggior parte dei pazienti ha mostrato ripresa totale o parziale dopo la sospensione della terapia con linezolid, con o senza trattamento dell'anemia.

#### **Squilibrio del tasso di mortalità in uno studio clinico su pazienti con infezioni ematiche da batteri Gram positivi correlate al catetere**

In uno studio clinico condotto in aperto su pazienti gravi con infezioni da catetere intravascolare è stato osservato un tasso di mortalità più elevato nei pazienti trattati con linezolid rispetto a quanto riscontrato con vancomicina, dicloxacillina o oxacillina [78/363 (21,5%) versus 58/363 (16,0%)]. Il principale fattore che ha influenzato il tasso di mortalità è stato il livello di gravità dell'infezione da Gram-positivi al basale. La mortalità era simile nei pazienti con infezioni causate esclusivamente da batteri Gram-positivi (odds ratio 0,96; intervallo di confidenza 95%: 0,58-1,59), ma era significativamente superiore (p=0,0162) nel gruppo di trattamento con linezolid nei pazienti che presentavano qualsiasi altro patogeno o nessun patogeno al basale (odds ratio 2,48; intervallo

di confidenza 95%: 1,38-4,46). La differenza maggiore si è verificata nel corso del trattamento ed entro 7 giorni dall'interruzione della terapia. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo di trattamento con linezolid ha contratto infezioni da patogeni Gram-negativi nel corso dello studio e i pazienti sono deceduti per infezioni da patogeni Gram-negativi e infezioni polimicrobiche. Pertanto, nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con infezioni concomitanti da patogeni Gram-negativi, accertate o presunte, solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche. In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

#### *Diarrea e colite associate agli antibiotici*

La comparsa di colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, linezolid incluso. E' quindi importante tenere in considerazione tale diagnosi nei pazienti che manifestano diarrea dopo la somministrazione di qualsiasi sostanza antibatterica.

Nel caso di accertata o sospetta colite associata alla somministrazione di antibiotici, può essere raccomandabile interrompere il trattamento con linezolid. Pertanto dovrà essere istituito un trattamento appropriato.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui il linezolid, sono state segnalate diarrea associata ad antibiotici e colite associata ad antibiotici, compresa la colite pseudomembranosa e la diarrea associata a *Clostridium difficile*, la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. E' quindi importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con linezolid. Se si sospetta o se viene confermata diarrea associata ad antibiotici o colite associata ad antibiotici, si deve interrompere il trattamento in corso con gli antibatterici, compreso il linezolid, e instaurare immediatamente le misure terapeutiche appropriate. In questa situazione gli antiperistaltici sono controindicati.

#### *Acidosi lattica*

Con l'uso di linezolid sono stati segnalati casi di acidosi lattica. I pazienti che durante la terapia con linezolid sviluppano segni e sintomi di acidosi metabolica - tra cui nausea o vomito ricorrenti, dolori addominali, un basso livello di bicarbonato o iperventilazione - devono ricevere cure mediche immediate. Se si verifica acidosi lattica, bisogna valutare i vantaggi della prosecuzione della terapia con linezolid rispetto ai potenziali rischi.

#### *Disfunzione mitocondriale*

Il linezolid inibisce la sintesi della proteina mitocondriale. Conseguentemente a tale inibizione, possono verificarsi eventi avversi quali acidosi lattica, anemia e neuropatia (ottica e periferica); questi eventi sono più comuni quando il medicinale è usato per più di 28 giorni.

#### *Sindrome serotoninergica*

Sono state riportate segnalazioni spontanee di sindrome serotoninergica associata alla somministrazione concomitante di linezolid e medicinali serotoninergici, compresi gli antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI). La somministrazione concomitante di linezolid e farmaci serotoninergici è pertanto controindicata, ad eccezione dei casi in cui la somministrazione concomitante di linezolid e medicinali serotoninergici è essenziale. In tali casi i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per gli eventuali segni e sintomi della sindrome serotoninergica, quali alterazioni della funzionalità cognitiva, iperpiressia, iperreflessia e mancanza di coordinazione. In presenza di questi segni e sintomi, il medico deve valutare l'interruzione di uno o di entrambi i trattamenti concomitanti; se si interrompe il medicinale serotoninergico, si possono verificare i sintomi da sospensione.

#### *Neuropatia periferica e ottica*

Nei pazienti in terapia con linezolid sono state riportate neuropatia periferica, nonché neuropatia ottica e neurite ottica, che talvolta progrediscono a perdita della vista. Questi casi si sono verificati principalmente in pazienti trattati per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni.



Tutti i pazienti devono essere avvisati di segnalare i sintomi di alterazioni visive, come modifiche dell'acuità visiva, alterazioni della visione dei colori, offuscamento della vista o difetti del campo visivo. In questi casi si raccomanda un esame tempestivo e, se necessario, di far riferimento ad un oculista. Nei casi di assunzione di linezolid per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni, si devono effettuare controlli regolari della funzionalità visiva in tutti i pazienti.

Nel caso di insorgenza di neuropatia periferica o ottica, il proseguimento della terapia con linezolid in questi pazienti deve essere valutato considerando i potenziali rischi.

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

#### Convulsioni

In pazienti in trattamento con Zyvoxid sono stati segnalati casi di convulsioni. Nella maggior parte dei casi è stata segnalata un'anamnesi positiva di convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni. In presenza di anamnesi positiva di convulsioni, si deve consigliare ai pazienti di informare il proprio medico curante.

#### Inibitori delle monoamino-ossidasi

Il linezolid è un inibitore reversibile, non selettivo, delle monoamino-ossidasi (MAOI); alle dosi utilizzate per la terapia antibatterica non esercita, tuttavia, un effetto antidepressivo. Sono disponibili dati molto limitati sia dagli studi d'interazione farmacologica che sulla sicurezza del linezolid somministrato a pazienti con condizioni cliniche preesistenti e/o sottoposti a terapie farmacologiche concomitanti che possono comportare loro un rischio a causa della inibizione delle MAO. L'impiego del linezolid non è quindi raccomandato in queste circostanze, a meno che sia possibile una stretta sorveglianza e monitoraggio del paziente.

#### Uso con alimenti ricchi di tiramina

Si deve consigliare ai pazienti di non assumere grandi quantità di alimenti ricchi in tiramina.

#### Sovrainfezioni

Gli studi clinici non hanno valutato gli effetti esercitati dalla terapia con linezolid sulla flora normale.

L'uso di antibiotici può talvolta causare una crescita eccessiva di microrganismi non sensibili. Per esempio, circa il 3% dei pazienti trattati con la dose consigliata di linezolid ha manifestato la comparsa di candidiasi farmaco-correlata durante gli studi clinici. Qualora si manifestasse una sovrainfezione durante la terapia si dovranno adottare le misure appropriate.

#### Popolazioni particolari

Il linezolid deve essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con insufficienza renale grave e solo quando il beneficio previsto supera i rischi teorici.

Si raccomanda di somministrare il linezolid nei pazienti con insufficienza epatica grave solo quando il beneficio previsto supera il rischio teorico.

#### Compromissione della fertilità

Il linezolid ha ridotto in modo reversibile la fertilità e indotto anomalie morfologiche dello sperma di ratti maschi adulti a livelli di esposizione equivalenti a quelli attesi negli esseri umani; possibili effetti del linezolid sul sistema riproduttivo maschile nell'uomo non sono noti.

#### Studi clinici

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

Gli studi controllati non comprendevano pazienti con lesioni da diabete al piede, piaghe da decubito, o lesioni ischemiche, gravi ustioni o gangrene. Pertanto, l'esperienza con l'impiego di linezolid nel trattamento di tali lesioni è limitata.

#### *Eccipienti*

Ogni ml di soluzione contiene 45,7 mg (cioè 13,7 g/300 ml) di glucosio. Di questo se ne deve tener conto nei pazienti con diabete mellito o altre condizioni associate all'intolleranza al glucosio. Ogni ml di soluzione contiene anche 0,38 mg (114 mg/300 ml) di sodio. Il contenuto di sodio deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta controllata per il sodio.

#### **Interazioni**

##### *Inibitori delle monoamino-ossidasi*

Il linezolid è un inibitore reversibile, non selettivo, delle monoamino-ossidasi (MAOI). Sono disponibili dati molto limitati sia dagli studi d'interazione farmacologica che sulla sicurezza del linezolid somministrato a pazienti in terapia concomitante con medicinali che possono comportare un rischio di inibizione delle MAO. L'impiego del linezolid non è quindi raccomandato in queste circostanze, a meno che sia possibile una stretta sorveglianza e il monitoraggio accurato del ricevente.

##### *Potenziali interazioni che producono aumenti della pressione sanguigna*

In volontari sani normotesi, il linezolid ha potenziato l'aumento della pressione arteriosa indotto da pseudoefedrina e fenilpropanolamina cloridrato. La somministrazione concomitante di linezolid con pseudoefedrina e fenilpropanolamina ha indotto aumenti medi della pressione arteriosa sistolica dell'ordine di 30-40 mmHg, rispetto a incrementi di 11-15 mmHg con il solo linezolid, 14-18 mmHg con la sola pseudoefedrina o fenilpropanolamina, e 8-11 mmHg con il placebo. Non sono stati condotti studi analoghi nei soggetti ipertesi. Si raccomanda di titolare accuratamente il dosaggio dei medicinali con azione vasopressoria, incluse le sostanze dopaminergiche, allo scopo di ottenere la risposta desiderata quando vengono somministrati in concomitanza con il linezolid.

##### *Potenziali interazioni serotoninergiche*

La potenziale interazione farmaco-farmaco con il destrometorfano è stata studiata in volontari sani. I soggetti sono stati trattati con destrometorfano (due dosi da 20 mg con un intervallo di 4 ore), con o senza linezolid. Nei soggetti normali trattati con linezolid e destrometorfano non è stato osservato alcun effetto della sindrome serotoninergica (confusione, delirio, irrequietezza, tremori, eritemi, diaforesi, iperpiressia).

Esperienza dopo la commercializzazione: è stato riportato un report di un paziente che ha manifestato effetti analoghi a quelli della sindrome serotoninergica durante l'assunzione concomitante di linezolid e destrometorfano, che si sono risolti con la sospensione di entrambi i trattamenti.

Nell'esperienza clinica con l'uso concomitante di linezolid e medicinali serotoninergici, compresi gli antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI), sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica. La somministrazione concomitante è pertanto controindicata, ma la gestione dei pazienti per i quali il trattamento con linezolid e medicinali serotoninergici è essenziale è descritta al paragrafo Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso.

##### *Uso con alimenti ricchi di tiramina*

I soggetti trattati con linezolid e meno di 100 mg di tiramina non hanno evidenziato alcuna risposta pressoria significativa. Questo indica che è necessario solo evitare di ingerire quantità eccessive di alimenti e bevande con un elevato contenuto di tiramina (per es., formaggio stagionato, estratti di lievito, bevande alcoliche non distillate e prodotti con soia fermentata come la salsa di soia).

##### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Il linezolid non viene metabolizzato in quantità rilevabile dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) e non inibisce alcuna delle isoforme clinicamente significative del CYP umano (1A2,

2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4). Similmente, il linezolid non induce isoenzimi del P450 nei ratti. Non è pertanto attesa alcuna interazione farmacologica CYP450-indotta con il linezolid.

#### Rifampicina

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

#### Warfarin

Quando è stato associato il warfarin alla terapia con linezolid, in condizioni di steady-state, si è osservata una riduzione del 10% della INR (International Normalized Ratio) massima media durante la somministrazione concomitante, con una riduzione del 5% della AUC INR. Non è possibile definire il significato clinico di questi riscontri, se esistente, poiché i dati dei pazienti trattati con warfarin e linezolid sono insufficienti.

#### **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del linezolid nelle donne gravide. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sulla riproduzione. Un rischio potenziale per gli esseri umani esiste.

Zyvoxid non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che sia strettamente necessario, cioè solo quando i benefici previsti superano il rischio teorico.

I dati nell'animale indicano che il linezolid e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

Negli studi condotti su animali, linezolid ha causato una riduzione della fertilità.

#### **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

I pazienti devono essere informati sulla potenziale comparsa di capogiri o sintomi di compromissione della vista durante il trattamento con Zyvoxid, e quindi devono essere avvisati di non guidare veicoli né utilizzare macchinari nel caso in cui si manifesti uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse ~~che si sono verificate con con~~ frequenza ~~è basata su tutti i dati di casualità relativi a tutte le cause, ottenuti con~~ ottenuti dagli  $\geq 0,1\%$ , o considerate gravi, in studi clinici in cui sono stati arruolati oltre 2.000 pazienti adulti, che sono stati trattati fino a 28 giorni con le dosi raccomandate di linezolid. Le più comunemente segnalate sono state diarrea (8,4%), cefalea (62,45%), nausea (63,3%) e vomito (4,0%).

Gli eventi avversi farmaco-correlati più comunemente segnalati che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati cefalea, diarrea, nausea e vomito. Circa il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento in seguito alla comparsa di un evento avverso farmaco-correlato.

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

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

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Comune (&gt;1/100 e &lt;1/10)</u>	<u>Non comune (&gt;1/1.000 e &lt;1/100)</u>	<u>Raro (&gt;1/10.000 e &lt;1/1.000)</u>	<u>Molto raro (&lt;1/10.000)</u>	<u>Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</u>
<u>Infezioni e infestazioni</u>	<u>candidiasi, candidiasi orale, candidiasi vaginale, infezioni fungine</u>	<u>vVaginite</u>	<u>colite associata ad antibiotici, inclusa colite pseudomembranosa*</u>		
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	<u>anemia*†</u>	<u>leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia</u>	<u>pancitopenia*</u>		<u>mielosoppressione*, anemia sideroblastica*</u>
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>					<u>aAnafilassi</u>
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>		<u>iponatremia</u>			<u>aAcidosi lattica*, iponatremia</u>
<u>Disturbi psichiatrici</u>	<u>insonnia</u>				
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	<u>cefalea, alterazione del gusto (gusto metallico), capogiri</u>	<u>convulsioni*€, apogiri, ipoestesia, parestesia</u>			<u>sindrome serotoninergica**, neuropatia periferica*</u>
<u>Patologie dell'occhio</u>		<u>visione offuscata*</u>	<u>modifiche del difetto del campo visivo*</u>		<u>neuropatia ottica*, neurite ottica*, perdita della vista*, alterazioni dell'acuità visiva*, alterazioni della visione dei colori*, modifiche del difetto del campo visivo*</u>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>		<u>tFinito</u>			
<u>Patologie cardiache</u>		<u>aritmia (tachicardia)</u>			
<u>Patologie vascolari</u>	<u>ipertensione</u>	<u>attacchi ischemici transitori, flebite, tromboflebite</u>			
<u>Patologie gastrointestinali</u>	<u>diarrea, nausea, vomito, dolore addominale localizzato o generale, costipazione, dispepsia</u>	<u>pancreatite, gastrite, distensione dell'addome, secchezza delle fauci, glossite, feci molli,</u>	<u>scolorimento superficiale dei denti</u>		

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Comune (≥1/100 e &lt;1/10)</u>	<u>Non comune (≥1/1.000 e &lt;1/100)</u>	<u>Raro (≥1/10.000 e &lt;1/1.000)</u>	<u>Molto raro (&lt;1/10.000)</u>	<u>Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</u>
		stomatite, disturbi della colorazione o malattie a carico della lingua			
<u>Patologie epatobiliari</u>	alterazione dei test di funzionalità epatica; aumento di AST, ALT o della fosfatasi alcalina	aumento della bilirubina totale			
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	prurito, eruzione cutanea	orticaria, dermatite, diaforesi			eruzioni cutanee bollose simili a quelle descritte nella sindrome di Stevens-Johnson e nella necrolisi epidermica tossica, angioedema, alopecia
<u>Patologie renali e urinarie</u>	aumento dell'azotemia	Insufficienza renale, aumento della creatinina, poliuria			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>		disturbi vulvovaginali			
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	febbre, dolore localizzato	brividi, affaticamento, dolore nella sede di iniezione, aumento della sete			
<u>Esami diagnostici</u>	Ematochimica Aumento di LDH, creatininchinasi, lipasi, amilasi o glucosio non a digiuno. Diminuzione di proteine totali, albumina, sodio o calcio. Aumento o diminuzione di potassio o	Ematochimica Aumento di sodio o calcio. Diminuzione di glucosio non a digiuno. Aumento o diminuzione di cloruro.			

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Comune (≥1/100 e &lt;1/10)</u>	<u>Non comune (≥1/1.000 e &lt;1/100)</u>	<u>Raro (≥1/10.000 e &lt;1/1.000)</u>	<u>Molto raro (&lt;1/10.000)</u>	<u>Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</u>
	<u>bicarbonato</u>  <u>Ematologia</u> <u>Aumento di neutrofili o eosinofili.</u> <u>Diminuzione di emoglobina, ematocrito o globuli rossi.</u> <u>Aumento o diminuzione di piastrine o globuli bianchi</u>	<u>Ematologia</u> <u>Aumento di reticolociti.</u> <u>Diminuzione di neutrofili.</u>			

\* Vedere paragrafo Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

\*\* Vedere paragrafi Controindicazioni ed Interazioni

† Vedere informazioni sottostanti

Le seguenti reazioni avverse al linezolid sono state considerate gravi in casi rari: dolore addominale localizzato, attacchi ischemici transitori e ipertensione.

†Nel corso degli studi clinici controllati in cui linezolid è stato somministrato fino a 28 giorni di trattamento, i casi di anemia segnalati sono stati inferiori pari al ~~allo~~ 2,0,4% dei pazienti. Durante un programma per uso compassionevole in pazienti con infezioni potenzialmente fatali e patologie di base concomitanti, la percentuale di pazienti che ha sviluppato anemia durante il trattamento con linezolid per ≤ 28 giorni è stata pari al 2,5% (33/1.326), rispetto al 12,3% (53/430) dei casi in cui la terapia è stata >28 giorni. La percentuale dei casi in cui è stata segnalata anemia grave correlata al farmaco con necessità di trasfusione ematica è stata del 9% (3/33) nei pazienti trattati per ≤ 28 giorni e del 15% (8/53) in quelli trattati per > 28 giorni.

#### Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza risultanti da studi clinici condotti su oltre 500 pazienti pediatrici (dalla nascita fino a 17 anni) non indicano che il profilo di sicurezza del linezolid per i pazienti pediatrici differisce da quello degli adulti.

#### Sovradosaggio

Non è noto un antidoto specifico.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Le seguenti informazioni possono risultare comunque utili:

E' consigliato un trattamento di supporto unitamente al mantenimento della filtrazione glomerulare. Circa il 30% di una dose di linezolid viene eliminata in 3 ore di emodialisi, ma non è disponibile alcun dato sulla eliminazione del linezolid mediante dialisi peritoneale o emoperfusione.

#### **Periodo di validità**

Prima dell'apertura: 3 anni

Dopo l'apertura: Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente, tranne nel caso in cui le modalità di apertura precludano il rischio di

contaminazioni. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

**Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale (rivestimento e scatola) fino al momento dell'uso.

Per ulteriori informazioni rivolgersi alla divisione Medical Information di Pfizer:

Pfizer Limited, Walton Oaks, Dorking Road, Walton on the Hill, Surrey, KT20 7NS, Regno Unito

Tel: 01304 616 161

Fax: 01737 332507

Questo foglio illustrativo è stato approvato il

@ è un marchio registrato.

© Pharmacia Limited 2005.

ZY 8 0