

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LINEZOLID S.A.L.F.**

(Linezolid)

**S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico**

**Numero di AIC: 045477**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Linezolid S.A.L.F.. Esso spiega come Linezolid S.A.L.F. è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Linezolid S.A.L.F..

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Linezolid S.A.L.F. i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È LINEZOLID S.A.L.F. E A COSA SERVE?**

Linezolid S.A.L.F. è un medicinale contenente il principio attivo linezolid ed è disponibile come soluzione per infusione contenente il principio attivo alla concentrazione di 2mg/ml;

Linezolid S.A.L.F. è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Zyvoxid, già autorizzato in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento. Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Zyvoxid.

Linezolid S.A.L.F. è un antibiotico della classe degli ossazolidinoni, che agisce bloccando la crescita di determinati batteri (germi) che causano le infezioni. E’ usato per curare la polmonite e alcune infezioni della pelle o sotto la pelle. Il medico deciderà se Linezolid S.A.L.F. è adatto per trattare il tipo di infezione.

**2) COME È PRESCRITTO LINEZOLID S.A.L.F.?**

Linezolid S.A.L.F. è un medicinale per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate, come le case di cura.

Questo medicinale viene somministrato tramite infusione lenta (a goccia) in vena da un medico o da un operatore sanitario. La dose 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.

Se il paziente è in dialisi renale, deve prendere Linezolid S.A.L.F. dopo la dialisi.

Un ciclo di trattamento dura generalmente da 10 a 14 giorni, ma può durare fino a 28 giorni. La sicurezza e l’efficacia di questo medicinale per periodi superiori ai 28 giorni non sono state accertate. Sarà il medico a decidere quanto tempo deve durare il trattamento.

Mentre si assume Linezolid S.A.L.F., il medico deve effettuare regolarmente delle analisi del sangue per controllare il numero delle cellule del sangue.

Se si assume Linezolid S.A.L.F. per un periodo superiore a 28 giorni, il medico deve controllare la vista del paziente.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Linezolid S.A.L.F. non è normalmente utilizzato per trattare bambini e adolescenti (di età inferiore ai 18 anni).

**3) COME FUNZIONA LINEZOLID S.A.L.F.?**

Linezolid S.A.L.F. , il cui codice ATC è : J01XX08 contiene il principio attivo linezolid che è un agente antibatterico sintetico appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Manifesta una attività in-vitro contro i batteri aerobi Gram-positivi e i microrganismi anaerobi. Il linezolid inibisce selettivamente la sintesi delle proteine batteriche.

**4) COME È STATO STUDIATO LINEZOLID S.A.L.F.?**

Poiché Linezolid S.A.L.F. è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione per infusione con composizione simile a quella del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI LINEZOLID S.A.L.F.?**

***Linezolid S.A.L.F.*** è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHÈ LINEZOLID S.A.L.F. È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 7, 8, 9, 14 e 16 novembre 2022, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zyvoxid, i benefici di Linezolid S.A.L.F. sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (H).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI LINEZOLID S.A.L.F.?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Linezolid S.A.L.F..

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A LINEZOLID S.A.L.F.**

Il 30/03/2023 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Linezolid S.A.L.F. con l’obbligo specifico di completare alcune attività post-autorizzative.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Linezolid S.A.L.F. si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 24 Novembre 2023.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Linezolid S.A.L.F. il 30/03/2023.

Linezolid S.A.L.F. è un medicinale per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate, come le case di cura.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Linezolid S.A.L.F. è un medicinale contenente un principio attivo, linezolid , noto e presente nel medicinale di riferimento Zyvoxid autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Linezolid S.A.L.F., il cui codice ATC è J01XX08, contiene il principio attivo linezolid che è un agente antibatterico sintetico appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Manifesta una attività in-vitro contro i batteri aerobi Gram-positivi e i microrganismi anaerobi. Il linezolid inibisce selettivamente la sintesi delle proteine batteriche attraverso un meccanismo d’azione peculiare. Nello specifico, si lega a un sito del ribosoma batterico (23S della subunità 50S) e previene la formazione di un complesso d’inizio funzionale 70S che costituisce una componente fondamentale del processo di traslazione.

L’effetto post-antibiotico in-vitro di linezolid per Staphylococcus aureus è stato di circa 2 ore. L’effetto post-antibiotico in vivo, determinato in modelli animali, è risultato di 3,6 ore e 3,9 ore per Staphylococcus aureus e Streptococcus pneumoniae, rispettivamente.

Linezolid S.A.L.F. è indicato negli adulti per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e delle polmoniti nosocomiali quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da batteri Gram-positivi sensibili. Si devono prendere in considerazione i risultati dei test microbiologici o le informazioni sulla prevalenza della resistenza agli agenti batterici dei batteri Gram-positivi per determinare l’appropriatezza del trattamento con Linezolid S.A.L.F.

Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Nel caso in cui si accerti o si sospetti la presenza di patogeni Gram-negativi, deve essere contemporaneamente avviata una terapia specifica per questi microrganismi.

Linezolid S.A.L.F. è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli solo quando il test microbiologico ha accertato che l’infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili.

Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi.

Linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da coinfezioni con patogeni Gram-negativi, solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche. In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

Il trattamento con linezolid deve essere iniziato solamente in ambito ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista qualificato, come un microbiologo o un infettivologo.

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sul corretto utilizzo degli agenti antibatterici.

Poiché Linezolid S.A.L.F. contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zyvoxid è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Linezolid S.A.L.F. è somministrato come soluzione per infusione in composizione simile a quella del medicinale di rifermento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

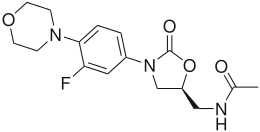
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Linezolid S.A.L.F. contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Linezolid**

Nome chimico (S)-N-[{3-[Fluoro-4-(morpholinyl)phenyl]-oxo-5-oxazolidyl}methyl] acetamide.

Struttura:



Formula molecolare: C16H20FN3O4

Peso molecolare: 337,346 g/mol

CAS: [165800-03-3]

Aspetto: polvere bianca o biancastra.

Solubilità: molto poco solubile in acqua, poco solubile in acetone ed etanolo, molto solubile in metanolo.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da bustine doppie in PE, chiuse in una bustina con foglio in alluminio con essiccante di gel di silice e chiusa da un sigillante sotto vuoto.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 12 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Linezolid S.A.L.F. è disponibile in soluzione per infusione.

Gli eccipienti sono Sodio cloruro, Sodio citrato biidrato, Acido citrico monoidrato, Acido cloridrico e sodio idrossido, Acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Zyvoxid. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati. Tuttavia S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico ha l’obbligo specifico di completare alcune attività post-autorizzative in merito ai reference standard relativi ai prodotti di degradazione nonché in merito alle impurezze nitrosamminiche.

**Contenitore**

Linezolid S.A.L.F. è confezionato in sacche in PP dotate di overbag in alluminio.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità è 24 mesi

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.

Conservare nella confezione originale fino al momento dell’uso per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Linezolid S.A.L.F. è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Linezolid S.A.L.F. dal punto di vista chimico-farmaceutico. Tuttavia S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico ha l’obbligo specifico di completare alcune attività post-autorizzative in merito ai reference standard relativi ai prodotti di degradazione nonché in merito alle impurezze nitrosamminiche.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Linezolid S.A.L.F. contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zyvoxid è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di linezolid sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di linezolid.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Linezolid S.A.L.F. è indicato negli adulti per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e delle polmoniti nosocomiali quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da batteri Gram-positivi sensibili. Si devono prendere in considerazione i risultati dei test microbiologici o le informazioni sulla prevalenza della resistenza agli agenti batterici dei batteri Gram-positivi per determinare l’appropriatezza del trattamento con Linezolid S.A.L.F.

Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Nel caso in cui si accerti o si sospetti la presenza di patogeni Gram-negativi, deve essere contemporaneamente avviata una terapia specifica per questi microrganismi.

Linezolid S.A.L.F. è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli solo quando il test microbiologico ha accertato che l’infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili. Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Linezolid deve essere utilizzato nei pazienti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da coinfezioni con patogeni Gram-negativi, solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche. In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

Il trattamento con linezolid deve essere iniziato solamente in ambito ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista qualificato, come un microbiologo o un infettivologo.

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sul corretto utilizzo degli agenti antibatterici.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/).

**Tossicologia**

La tossicologia di linezolid è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Linezolid S.A.L.F. è ben conosciuto; inoltre, per Linezolid S.A.L.F. è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Linezolid S.A.L.F. è somministrato come soluzione per infusione***.***

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Linezolid S.A.L.F..

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Eventi correlati all’Ipersensibilità e reazioni cutanee gravi. * Mielosoppressione * Colite pseudomembranosa * Acidosi lattica * Sindrome serotoninergica * Neuropatia periferica e ottica * Convulsioni * Tossicità mitocondriale * Uso a lungo termine |
| Rischi importanti potenziali | * Rischio aumentato di esito fatale in sottogruppi di pazienti con infezioni da catetere, soprattutto quelle con classi particolari di organismi (Gram-negativi) * Uso concomitante con inibitori delle MAO * Resistenza agli antibiotici |
| Informazioni mancanti | * Uso nei bambini * Compromissione della fertilità * Uso in gravidanza ed allattamento * Uso neri pazienti con insufficienza renale grave * Uso nei pazienti con insufficienza epatica. |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Linezolid S.A.L.F. sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Linezolid S.A.L.F. è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Linezolid S.A.L.F. è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo. Tuttavia S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico ha l’obbligo specifico di completare alcune attività post-autorizzative

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/).