

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYVOXID 2 mg/ml soluzione per infusione
ZYVOXID 400 mg compresse rivestite con film
ZYVOXID 600 mg compresse rivestite con film
ZYVOXID 100 mg/5 ml granuli per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione per infusione: 1 ml contiene 2 mg di linezolid. Le sacche per infusione da 300 ml contengono 600 mg di linezolid.

Comprese

Ogni compressa contiene 400 mg di linezolid
Ogni compressa contiene 600 mg di linezolid

Granuli per sospensione orale: dopo ricostituzione con 123 ml di acqua, ogni 5 ml contengono 100 mg di linezolid

Per gli eccipienti, vedere la sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione isotonica, limpida, da incolore a gialla.

Comprese rivestite con film

Comprese ovoidali, bianche, con “ZYVOXID 400 mg” impresso su un lato.
Comprese ovoidali, bianche, con “ZYVOXID 600 mg” impresso su un lato.

Granuli per sospensione orale

Granuli bianchi o leggermente gialli, aromatizzati all'arancio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zyvoxid è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni, sospette o accertate causate da batteri Gram positivi sensibili.

Occorre considerare 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 Zyvoxid (vedere la sezione 5.1 per gli organismi appropriati).

- Polmonite nosocomiale
- Polmonite acquisita in comunità
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (vedere la sezione 4.4)

Il trattamento con Zyvoxid deve essere iniziato solamente in ambito ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista qualificato.

Se viene accertata o sospettata la presenza concomitante di un patogeno Gram-negativo sarà necessaria una terapia combinata (vedere la sezione 5.1)

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sul corretto utilizzo delle sostanze antibatteriche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zyvoxid soluzione per infusione, compresse rivestite con film o sospensione orale può essere utilizzato come terapia iniziale. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono successivamente passare alla formulazione orale se clinicamente appropriato. In tali circostanze non è richiesta alcuna modifica della dose poiché la biodisponibilità per via orale di linezolid è di circa il 100%.

Dosaggio consigliato e durata del trattamento negli adulti:

la durata del trattamento dipende dal patogeno, dalla sede dell'infezione e dalla sua gravità, nonché dalla risposta clinica del paziente.

Le seguenti raccomandazioni sulla durata della terapia riflettono quelle adottate negli studi clinici. Regimi di trattamento più brevi possono essere adatti per alcuni tipi di infezione ma non sono stati valutati negli studi clinici.

La durata massima del trattamento è di 28 giorni. La sicurezza e l'efficacia di linezolid somministrato per periodi superiori a 28 giorni non sono state accertate (vedere la sezione 4.4).

Non è richiesto alcun incremento di dosaggio né aumento della durata del trattamento per infezioni associate a batteriemia concomitante.

Il dosaggio raccomandato per la soluzione per infusione e per le compresse o i granuli per sospensione orale è identico ed è il seguente:

Soluzione per infusione

| Infezioni | Dosaggio | Durata del trattamento |
|--|--|-------------------------------|
| Polmonite nosocomiale | 600 mg per via endovenosa due volte al giorno | 10-14 giorni consecutivi |
| Polmonite acquisita in comunità | | |
| Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli | 600 mg per via endovenosa due volte al giorno | |

Compresse/Granuli per sospensione orale

| Infezioni | Dosaggio | Durata del trattamento |
|--|---|--------------------------|
| Polmonite nosocomiale | 600 mg per via orale due volte al giorno | 10-14 giorni consecutivi |
| Polmonite acquisita in comunità | | |
| Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli | 600 mg per via orale due volte al giorno | |

Bambini: non sono disponibili sufficienti dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) per stabilire raccomandazioni sul dosaggio (vedere la sezione 5.2). Pertanto, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, l'uso di linezolid in questa fascia di età non è raccomandato.

Pazienti anziani: non è richiesta alcuna modifica della dose.

Pazienti con insufficienza renale: non è richiesta alcuna modifica della dose (vedere le sezioni 4.4 e 5.2).

Pazienti con insufficienza renale grave (cioè Clearance della creatinina < 30 ml/min):

non è richiesta alcuna modifica della dose. Poiché il significato clinico dell'esposizione più elevata (fino a 10 volte) ai due principali metaboliti nei pazienti con insufficienza renale grave non è nota, linezolid deve essere utilizzato con particolare cautela in questi pazienti e solo quando il beneficio previsto è considerato superiore al rischio teorico.

Poiché circa il 30% di una dose di linezolid viene rimosso in 3 ore di emodialisi, il linezolid deve essere somministrato dopo la dialisi nei pazienti sottoposti a tale trattamento. I metaboliti principali di linezolid vengono eliminati in una certa misura dalla emodialisi, ma le concentrazioni di questi metaboliti rimangono ancora sostanzialmente più elevate dopo dialisi rispetto a quelle osservate in pazienti con funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve o moderata.

Il linezolid deve, pertanto, essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con insufficienza renale grave sottoposti a dialisi, e solo quando il beneficio previsto supera il rischio teorico.

Finora non esistono dati sulla somministrazione di linezolid in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua o a trattamenti alternativi per l'insufficienza renale (diversi dall'emodialisi).

Pazienti con insufficienza epatica: non è richiesta alcuna modifica della dose.

Poiché i dati clinici sono limitati, si raccomanda l'uso di linezolid in tali pazienti solo quando il beneficio previsto è considerato superiore al rischio teorico (vedere sezioni 4.4. e 5.2).

Metodo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di linezolid deve essere somministrato per via endovenosa o orale due volte al giorno.

Soluzione per infusione

Via di somministrazione: uso endovenoso.

La soluzione per infusione deve essere somministrata in un periodo di tempo da 30 a 120 minuti.

Compresse/Granuli per sospensione orale

Via di somministrazione: uso orale

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo.

La sospensione orale può essere assunta con o senza cibo

Granuli per sospensione orale:

Una dose di 600 mg corrisponde a 30 ml di sospensione ricostituita (cioè 6 cucchiaini pieni da 5 ml)

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al linezolid o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere la sezione 6.1).

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

Il linezolid non deve essere somministrato a pazienti che presentano le seguenti condizioni cliniche o che assumono i seguenti tipi di farmaci 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 farmaci: inibitori del re-uptake della serotonina, antidepressivi triciclici, agonisti per il recettore 5HT della serotonina (triptani), simpaticomimetici ad azione diretta o indiretta (tra cui broncodilatatori adrenergici, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), sostanze vasopressorie (cioè adrenalina, noradrenalina), sostanze dopaminergiche (cioè dopamina, dobutamina), petidina o buspirone.

I dati nell'animale suggeriscono che il linezolid e i suoi metaboliti possono passare nel latte, pertanto l'allattamento deve essere interrotto prima o durante la somministrazione (vedere la sezione 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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 e/o sottoposti a terapie farmacologiche concomitanti che potrebbero comportare loro un rischio a causa della inibizione delle MAO. L'impiego del linezolid non è quindi consigliato in queste circostanze, a meno che sia possibile una stretta sorveglianza e monitoraggio del paziente (vedere le sezioni 4.3 e 4.5).

Si deve consigliare ai pazienti di non assumere grandi quantità di alimenti ricchi in tiramina (vedere la sezione 4.5).

Soluzione per infusione

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 0,13 mg (39 mg/300 ml) di sodio.

Granuli per sospensione orale

La sospensione orale ricostituita contiene una fonte di fenilalamina (aspartame) equivalente a 20 mg/5 ml. Questa formulazione, pertanto, può essere rischiosa per i soggetti con fenilchetonuria. Nei pazienti con fenilchetonuria, si raccomanda l'impiego di Zyvoxid soluzione per infusione o compresse. La sospensione contiene anche saccarosio, mannitolo e sodio equivalenti a 1.7 mg/ml. Non deve, pertanto essere somministrata ai pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio con malassorbimento di glucosio – galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi.

Per il suo contenuto di mannitolo, la sospensione orale può esercitare un lieve effetto lassativo. Il prodotto contiene 8,5 mg di sodio in ogni dose da 5 ml. Il contenuto di sodio deve essere considerato nei pazienti che seguono una dieta controllata per il sodio.

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. 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 riceventi concomitanti farmaci 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 dei globuli 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.

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.

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.

Il linezolid deve essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con insufficienza renale grave e solo quando il beneficio previsto supera i rischi teorici (vedere le sezioni 4.2 e 5.2).

Si raccomanda di somministrare il linezolid nei pazienti con insufficienza epatica grave solo quando il beneficio previsto supera il rischio teorico (vedere le sezioni 4.2 e 5.2).

La comparsa di colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutte le sostanze antibatteriche, 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.

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 superinfezione durante la terapia si dovranno adottare le misure appropriate.

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

Neuropatia periferica e ottica sono state riportate nei pazienti in terapia con linezolid, che talvolta progredisce 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 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 (vedere la sezione 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 farmaci che potrebbero 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 (vedere la sezione 4.3).

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 farmaci con azione vasopressoria, incluse le sostanze dopaminergiche, allo scopo di ottenere la risposta desiderata quando vengono somministrati in concomitanza con il linezolid.

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 inibitori del re-uptake della serotonina, molto raramente sono stati osservati casi di sindrome serotoninergica (vedere le sezioni 4.3 e 4.8).

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).

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.

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.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del linezolid nelle donne gravide. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sulla riproduzione (vedere la sezione 5.3). Un rischio potenziale per gli esseri umani esiste.

Il linezolid 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 dovrà essere interrotto prima e durante la somministrazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati sulla potenziale comparsa di vertigini durante il trattamento con linezolid, e quindi devono essere avvisati di non guidare veicoli né utilizzare macchinari se si manifestassero vertigini

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni fornite si basano sui dati degli studi clinici in cui oltre 2000 pazienti adulti sono stati trattati fino a 28 giorni con le dosi raccomandate di linezolid.

Circa il 22% dei pazienti ha manifestato delle reazioni avverse; le più comunemente segnalate sono state cefalea (2,1%), diarrea (4,2%), nausea (3,3%) e candidiasi (soprattutto candidiasi orale [0,8%] e vaginale [1,1%], vedere la seguente tabella).

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.

| Reazioni avverse segnalate con una frequenza $\geq 0,1\%$ |
|---|
| Organismo in toto Comuni: cefalea; candidiasi (soprattutto candidiasi orale e vaginale) o infezioni fungine Non comuni: dolore addominale localizzato o generalizzato, brividi, affaticamento, febbre, dolore nella sede dell'iniezione, flebite/tromboflebite, dolore localizzato |
| Malattie del sangue e del sistema linfatico Non comuni: (frequenza segnalata dal clinico): eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione Comuni: alterazione dei test di funzionalità epatica |
| Disturbi del sistema nervoso Non comuni: vertigini, ipoestesia, insonnia, parestesia |
| Sensi Comuni: alterazione del gusto (gusto metallico) Non comuni: visione offuscata, tinnito |
| Malattie cardiovascolari Non comuni: ipertensione |
| Disturbi gastrointestinali Comuni: diarrea, nausea e vomito Non comuni: costipazione, secchezza delle fauci, dispepsia, gastrite, glossite, aumento della sete, feci molli, pancreatite, stomatite, disturbi della colorazione o malattie a carico della lingua. |
| Malattie della cute Non comuni: dermatite, diaforesi, prurito, rash, orticaria. |
| Disturbi urogenitali Non comuni: disturbi vulvovaginali, poliuria, vaginite |

| Anomalie dei test di laboratorio (secondo le definizioni applicate durante gli studi clinici) segnalate con una frequenza $\geq 0,1\%$ |
|--|
| <u>Ematochimica</u> Comuni: aumento di: AST, ALT, LDH, fosfatasi alcalina, azotemia, creatinichinasi, lipasi, amilasi o glucosio non a digiuno. diminuzione di: proteine totali, albumina, sodio o calcio. aumento o diminuzione di potassio o bicarbonato. Non comuni: aumento di bilirubina totale, creatinina, sodio o calcio. diminuzione di glucosio non a digiuno. aumento o diminuzione di cloro. |
| <u>Ematologia</u> Comuni: aumento di neutrofili o eosinofili. diminuzione di emoglobina, ematocrito o globuli rossi. aumento o diminuzione di piastrine o globuli bianchi. Non comuni: aumento di reticolociti. diminuzione di neutrofili. |
| <u>Comuni:</u> > 1/100 e <1/10 o > 1% e < 10% <u>Non comuni:</u> > 1/1000 e <1/100 o > 0,1% e < 1% |

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

Durante gli studi clinici, è stato riportato un unico caso di aritmia (tachicardia) farmaco-correlato. In 10 pazienti si sono manifestate convulsioni, in nessun caso correlate al farmaco.

Eliminato:

Nel corso degli studi clinici controllati in cui è stato somministrato linezolid con durata di trattamento fino a 28 giorni, i casi di anemia segnalati sono stati inferiori allo 0,1% 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.

Esperienza dopo la commercializzazione

Ematologia: Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia e mielosoppressione (vedere sezione 4.4). Tra i casi di anemia segnalati, sono state necessarie trasfusioni ematiche con maggiore frequenza nei pazienti trattati con linezolid per un periodo superiore alla durata massima raccomandata di 28 giorni (vedere sezione 4.4).

Neuropatie: Neuropatia periferica e/o ottica sono state riportate nei pazienti in terapia con linezolid, che talvolta è esitata in perdita della vista. Questi casi si sono verificati principalmente in pazienti trattati per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni.

Con l'uso di linezolid sono stati segnalati casi di acidosi lattica (vedere sezione 4.4)

Cute: sono pervenute segnalazioni molto rare di eruzioni cutanee bollose simili a quelle descritte nella sindrome di Stevens Johnson.

Casi di sindrome serotoninergica sono stati segnalati molto raramente (vedere sezioni 4.3 e 4.5)

4.9 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. Anche i due metaboliti principali del linezolid vengono eliminati in una certa misura dalla emodialisi.

I segni di tossicità osservati nei ratti dopo dosi di 3000 mg/kg/die di linezolid sono stati diminuzione della attività e atassia, mentre i cani trattati con 2000 mg/kg/die hanno manifestato vomito e tremori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri antibatterici
ATC: J01 XX08.

Proprietà generali

Il linezolid 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, alcuni batteri Gram-negativi 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 di un 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. Negli studi nell'animale, il parametro farmacodinamico chiave per valutare l'efficacia è stato il tempo durante il quale il livello plasmatico di linezolid superava la concentrazione minima inibente (MIC) del microrganismo infettante.

Break Point

- Il valore limite generale della MIC per identificare i microrganismi sensibili al linezolid è ≤ 2 mg/l.
- Sono disponibili pochi dati per indicare che gli stafilococchi e gli enterococchi verso i quali la MIC del linezolid è 4 mg/l possono essere trattati con successo
- Tutti i microrganismi verso i quali la MIC del linezolid è 8 mg/l (cioè >4 mg/l) devono essere considerati resistenti

Sensibilità

La resistenza di specie selezionate, in termini di prevalenza, può variare in base alla sede geografica e in base al tempo; è quindi desiderabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano gravi infezioni. Qui vengono illustrati solo i microrganismi inerenti le singole indicazioni cliniche fornite.

| Categoria |
|--|
| <p><u>Microrganismi sensibili</u></p> <p>Aerobi Gram-positivi: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Stafilococchi coagulasi-negativi <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus piogenes</i>* Streptococchi del Gruppo C Streptococchi del Gruppo G</p> <p>Anaerobi Gram-positivi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i></p> |
| <p><u>Microrganismi resistenti</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i></p> |

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili su indicazioni cliniche approvate.

Pur se il linezolid ha mostrato una certa attività in vitro nei confronti di Legionella, Chlamidia pneumoniae e Mycoplasma pneumoniae, non sono disponibili, però, dati sufficienti che ne dimostrino l'efficacia clinica.

Resistenza

Resistenza crociata

Il meccanismo d'azione del linezolid differisce da quello di altre classi di antibiotici. Studi in-vitro su isolati clinici (comprensivi stafilococchi meticillino-resistenti, enterococchi vancomicina-resistenti, streptococchi penicillino- e eritromicina-resistenti) indicano che il linezolid è solitamente attivo contro i microrganismi che resistono a una o più altre classi di agenti antimicrobici.

Frequenza della resistenza mutante

La frequenza della resistenza mutante per il linezolid si verifica *in vitro* con incidenza tra 1×10^{-9} e 1×10^{-11} ed è associata a mutazioni puntiformi a livello del 23S rRNA. Organismi linezolid-resistenti sono stati individuati in 6 pazienti con infezioni da *E. faecium* (4 pazienti avevano ricevuto 200 mg ogni 12 ore e 2 pazienti 600 mg ogni 12 ore) provenienti dagli studi clinici e in 8 pazienti con infezione da *E. faecium* ed in 1 paziente con infezione da *E. faecalis* proveniente dal programma di studio "expanded access".

Tutti i pazienti erano portatori di protesi che non erano state rimosse o avevano ascessi non drenati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Zyvoxid contiene principalmente (S)-linezolid, che è biologicamente attivo e viene metabolizzato a formare derivati inattivi.

Assorbimento

Il linezolid viene rapidamente e ampiamente assorbito dopo somministrazione orale.

Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 2 ore dalla somministrazione.

La biodisponibilità assoluta orale del linezolid (in uno studio cross-over con somministrazione orale ed endovenosa) è completa (circa il 100%). L'assorbimento non è significativamente influenzato dal cibo e l'assorbimento della sospensione orale è simile a quello ottenuto con le compresse rivestite con film.

Le C_{max} e C_{min} plasmatiche del linezolid (media e deviazione standard [DS]) allo steady state dopo somministrazione endovenosa di 600 mg due volte al giorno sono risultate essere 15,1 [2,5] mg/l e 3,68 [2,68] mg/l, rispettivamente.

In un altro studio con somministrazione orale di 600 mg due volte al giorno, le C_{max} e C_{min} allo steady state sono risultate essere 21,2 [5,8] mg/l, e 6,15 [2,94] mg/l, rispettivamente.

Le condizioni di steady state vengono raggiunte entro il secondo giorno di somministrazione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione in condizioni di steady state è in media di 40-50 litri negli adulti sani e si avvicina all'acqua corporea totale. Il legame con le proteine plasmatiche è circa il 31% e non dipende dalla concentrazione.

Le concentrazioni di linezolid sono state determinate in diversi fluidi, in un numero limitato di soggetti, in alcuni studi su volontari dopo somministrazioni multiple. Il rapporto tra il linezolid contenuto nella saliva e nel sudore rispetto al plasma è risultato rispettivamente 1,2:1,0 e 0,55:1,0.

Il rapporto per il fluido di rivestimento epiteliale e le cellule alveolari del polmone è risultato rispettivamente 4,5:1,0 e 0,15:1,0 quando misurato alla C_{max} in condizioni di steady state. In un piccolo studio su soggetti con shunt ventricolare-peritoneale e meningi essenzialmente non infiammate, il rapporto tra il linezolid contenuto nel liquido cerebrospinale rispetto al plasma, alla C_{max} , è stato 0,7:1,0 dopo somministrazioni multiple.

Metabolismo

Il linezolid viene principalmente metabolizzato mediante ossidazione dell'anello morfolinico, con formazione prevalentemente di due derivati dell'acido carbossilico ad anello aperto: il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) e il metabolita idrossietil glicina (PNU-142586). Si ritiene che il metabolita idrossietil glicina (PNU-142586), quello predominante nell'uomo, si formi attraverso un processo non enzimatico. Il metabolita acido aminoetossiacetico (PNU-142300) è meno abbondante. Sono stati caratterizzati anche altri metaboliti minori inattivi.

Eliminazione

Il linezolid, in condizioni di steady state, viene principalmente escreto nelle urine come PNU-142586 (40%), farmaco invariato (30%) e PNU-142300 (10%) nei pazienti con funzionalità renale normale o insufficienza renale lieve- moderata. Nelle feci non si riscontra virtualmente traccia del farmaco invariato, mentre circa il 6% e 3% di ciascuna dose appare rispettivamente come PNU-142586 e PNU-142300. L'emivita di eliminazione del linezolid è in media di 5-7 ore.

La clearance non-renale rappresenta all'incirca il 65% della clearance totale del linezolid. Con l'incremento della dose di linezolid si osserva un piccolo grado di non-linearità nella clearance. Questo sembra essere dovuto a una minore clearance renale e non-renale a concentrazioni più elevate di linezolid. La differenza di clearance è tuttavia piccola e non è riflessa nella emivita di eliminazione apparente.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale:

Dopo singole dosi di 600 mg è stato osservato un incremento di 7-8 volte della esposizione ai due metaboliti primari del linezolid nel plasma di pazienti con insufficienza renale grave (cioè, clearance della creatinina < 30 ml/min). Non è stato tuttavia osservato un incremento della AUC del farmaco invariato. Sebbene si sia rilevata una certa eliminazione dei principali metaboliti del linezolid mediante emodialisi, dopo singole dosi di 600 mg i livelli plasmatici dei metaboliti erano sostanzialmente più elevati dopo dialisi rispetto a quelli osservati in pazienti con funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve o moderata.

In 24 pazienti con insufficienza renale grave, 21 dei quali regolarmente sottoposti a emodialisi, le concentrazioni plasmatiche massime dei due metaboliti primari erano circa 10 volte superiori rispetto a quelle osservate in pazienti con funzionalità renale normale dopo diversi giorni di somministrazione. I livelli plasmatici di picco del linezolid non erano stati influenzati.

Il significato clinico di questi riscontri non è stato determinato poiché attualmente sono disponibili limitati dati sulla sicurezza (vedere le sezioni 4.2 e 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica:

Dati limitati indicano che la farmacocinetica di linezolid, PNU-142586 e PNU-142300 non è alterata in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (cioè classe A o B di Child-Pugh). La farmacocinetica del linezolid non è stata valutata in pazienti con insufficienza epatica grave (cioè classe C di Child-Pugh). Tuttavia, dato che il linezolid viene metabolizzato mediante un processo non enzimatico, una alterazione della funzionalità epatica non deve modificarne significativamente il suo metabolismo (vedere le sezioni 4.2 e 4.4).

Bambini ed adolescenti (inferiori a 18 anni): I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) sono insufficienti e pertanto l'uso di linezolid in questa fascia d'età non è raccomandato (vedere sezione 4.2). Sono necessari ulteriori studi per stabilire raccomandazioni sul dosaggio sicuro ed efficace. Gli studi di farmacocinetica indicano che dopo somministrazioni singole o multiple nei bambini (da 1 settimana a 12 anni), la clearance del linezolid (sulla base dei chilogrammi di peso corporeo) è risultata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, ma è diminuita con l'aumentare dell'età.

Nei bambini da 1 settimana a 12 anni di età, la somministrazione di 10 mg/kg ogni 8 ore giornaliera fornisce un'esposizione equivalente all'incirca a quella raggiunta negli adulti con il dosaggio di 600 mg due volte al giorno.

Nei neonati fino a 1 settimana di età, la clearance sistemica del linezolid (sulla base dei chilogrammi di peso corporeo) aumenta rapidamente nella prima settimana di vita. I neonati che ricevono 10 mg/kg ogni 8 ore giornaliera avranno pertanto l'esposizione sistemica maggiore il primo giorno dopo il parto. Non si prevede comunque un eccessivo accumulo con questo regime posologico durante la prima settimana di vita, poiché la clearance aumenta rapidamente in questo periodo.

Negli adolescenti (da 12 a 17 anni), la farmacocinetica di linezolid è risultata simile a quella degli adulti dopo somministrazione di una dose di 600 mg. Pertanto, la somministrazione giornaliera negli adolescenti di 600 mg ogni 12 ore comporterà un'esposizione simile a quella osservata negli adulti trattati con lo stesso dosaggio.

Pazienti anziani: La farmacocinetica del linezolid non è significativamente alterata in pazienti anziani di 65 anni o più.

Pazienti di sesso femminile: le femmine presentano un volume di distribuzione leggermente inferiore rispetto ai maschi e la clearance media è ridotta di circa il 20% se corretta in base al peso corporeo. Le concentrazioni plasmatiche sono maggiori nelle femmine, e questo può essere parzialmente attribuito a una differenza di peso corporeo. Tuttavia, dato che l'emivita media del linezolid non è significativamente diversa tra maschi e femmine, le concentrazioni plasmatiche nelle femmine non devono sostanzialmente superare quelle ben tollerate e, pertanto, non è richiesta alcuna modifica della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il linezolid ha ridotto fertilità e prestazioni riproduttive di ratti maschi a livelli di esposizione equivalenti all'incirca a quelli previsti nell'uomo. Questi effetti sono risultati reversibili negli animali sessualmente maturi. Questi effetti, tuttavia, non erano reversibili negli animali giovani trattati con linezolid per quasi l'intero periodo della maturazione sessuale.

Nei ratti maschi adulti è stata osservata una morfologia anormale dello sperma nei testicoli, ed ipertrofia e iperplasia delle cellule epiteliali nell'epididimo.

Il linezolid non ha dimostrato influenza sulla maturazione degli spermatozoi di ratto.

La somministrazione di testosterone non ha mostrato alcun effetto sugli effetti mediati dal linezolid sulla fertilità.

Cani trattati per un mese non hanno evidenziato ipertrofia dell'epididimo anche se modificazioni di peso della prostata, dei testicoli e degli epididimi erano evidenti.

Studi sulla tossicità della riproduzione in topi e ratti non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, rispettivamente a livelli di esposizione 4 volte superiori o equivalenti a quelli previsti nell'uomo.

Le stesse concentrazioni di linezolid hanno causato tossicità materna nei topi ed erano correlati ad aumento dei decessi embrionali – inclusa la perdita totale della nidiata, la diminuzione di peso corporeo fetale - e una esacerbazione della normale predisposizione genetica a variazioni sternali nel ceppo di topi utilizzato.

Nei ratti è stata osservata una lieve tossicità materna, a livelli di esposizione inferiori alle esposizioni cliniche previste. E' stata osservata lieve tossicità fetale, manifestata come diminuzione di peso corporeo fetale, ridotta ossificazione delle sternali, ridotta sopravvivenza dei nati e lieve ritardo della maturazione. Questi stessi nati, una volta accoppiati, hanno evidenziato un incremento reversibile, dose-correlato, delle perdite pre-impianto unitamente a una corrispondente diminuzione della fertilità.

Il linezolid e i suoi metaboliti vengono escreti nel latte di ratti in allattamento, a concentrazioni superiori a quelle riscontrate nel plasma materno.

Il linezolid ha indotto mielosoppressione reversibile nei ratti e nei cani.

I dati preclinici, basati su studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità, non hanno rivelato alcun pericolo particolare per gli esseri umani, oltre a quelli esposti in altre sezioni di questo Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità/oncogenicità, considerata la breve durata della somministrazione e l'assenza di genotossicità nella batteria standard di studi effettuati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione per infusione

Glucosio monoidrato
Citrato di sodio (E331)
Acido citrico anidro (E330)
Acido cloridrico (E507) / idrossido di sodio (E524)
Acqua per preparazioni iniettabili

Compresse

Nucleo delle compresse:

Cellulosa microcristallina (E 460 i)
Amido di mais
Amido di sodio glicollato di tipo A
Idrossi propil cellulosa (E463)
Magnesio Stearato (E 572)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio Biossido (E 171)
Macrogol 400
Cera carnauba (E 903)

Compresse da 600 mg

Inchiostro Rosso
Ossido di Ferro rosso (E 172)

Compresse da 400 mg

Inchiostro nero
Ossido di ferro nero (E 172)

Granuli per sospensione orale

Saccarosio
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460i)
Sodio carbossimetil cellulosa (E466)
Aspartame
Silice colloidale anidra (E 551)
Citrato di sodio (E331)
Gomma Xanthan (E 415)
Sodio benzoato (E 211)
Acido citrico anidro (E330)
Cloruro di sodio

Dolcificanti (fruttosio, maltodestrina, monoammonio glicirrinato, sorbitolo).

Aromatizzanti arancio, crema d'arancio, menta piperita e vaniglia (acetoina, alfa tocoferoli, acetaldeide, aldeide anisica, betacariofillene, acido n-butirrico, butil butirril lattato, delta decalattone, dimetil benzil carbacetato, alcol etilico, etil butirrato, etil maltolo, etil vanillina, furaneol, terpeni d'uva, eliotropina, maltodestrina, amido alimentare modificato, monometilsuccinato, aldeide d'arancio, olio d'arancio FLA CP, olio d'arancio Valenza 2X, olio d'arancio Valenza 5X, olio essenziale d'arancio, succo d'arancio carbonili, terpeni d'arancio, olio essenziale di menta piperita, propilen glicole, olio tangerino, estratto di vaniglia, vanillina, acqua).

6.2 Incompatibilità

Soluzione per infusione

Non devono essere aggiunti additivi in questa soluzione. Se il linezolid dovesse essere somministrato in associazione ad un altro farmaco, ciascun farmaco dovrà essere somministrato separatamente in maniera conforme alle rispettive direttive d'impiego. Similmente, se per l'infusione sequenziale di diversi farmaci si dovesse utilizzare la stessa linea endovenosa, tale linea dovrà essere irrigata con una soluzione per infusione compatibile, prima e dopo la somministrazione del linezolid (vedere la sezione 6.6).

Zyvoxid, soluzione per infusione, è fisicamente incompatibile con le seguenti sostanze: amfotericina B, clorpromazina cloridrato, diazepam, pentamidina isetonato, eritromicina lattobionato, fenitoina sodica e sulfametossazolo/trimetoprim.

Inoltre, è chimicamente incompatibile con ceftriaxone sodico

Compresse/Granuli per sospensione orale

Non si applica

6.3 Periodo di validità

Soluzione per infusione

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.

Compresse

2 anni

Granuli per sospensione orale

Prima della ricostituzione: 2 anni

Dopo ricostituzione: 3 settimane

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Soluzione per infusione

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

Compresse

Nessuna precauzione speciale

Granuli per sospensione orale

Prima della ricostituzione: tenere il flacone sigillato

Dopo ricostituzione: tenere il flacone dentro la scatola di cartone.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Soluzione per infusione

Sacche per infusione monouso, pronte per l'uso, in pellicola priva di lattice, multistrato (strato interno: copolimero etilene propilene e copolimero stirene/etilene e butilene/stirene; strato intermedio: copolimero stirene/etilene butilene/stirene; strato esterno: copoliestere) 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:

Le suddette scatole possono essere fornite anche in confezioni ospedaliere da:

* 5, 10 o 20

** 3, 6 o 10

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

Compresse

Flaconi bianchi in polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo a vite in polipropilene, contenenti 10*, 14*, 20*, 24, 30, 50 o 60 compresse.

Flaconi bianchi in polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo a vite in polipropilene, contenenti 100 compresse (solo per uso ospedaliero).

Nota: i flaconi possono anche essere forniti in “confezioni ospedaliere” da *5 o 10 flaconi.

Blister in polivinilcloruro (PVC)/alluminio contenente ognuno 10 compresse confezionate in un astuccio. Ogni astuccio contiene 10*, 20*, 30, 50, 60 compresse.

Blister in polivinilcloruro (PVC)/alluminio contenente ognuno 10 compresse confezionate in un astuccio. Ogni astuccio contiene 100 compresse (solo per uso ospedaliero).

Nota: Gli astucci possono anche essere forniti in “confezioni ospedaliere” da *5 o 10 astucci.

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

Granuli per sospensione orale

Flaconi in vetro ambrato, Tipo III, con un volume nominale di 240 ml contenenti 66 g di granuli per sospensione orale. Ogni flacone è provvisto di un tappo di difficile apertura in polipropilene ed è confezionato in una scatola insieme ad un cucchiaino-misurino da 2.5 ml/5 ml.

Nota: I flaconi possono anche essere forniti in “confezioni ospedaliere” da 5 o 10 flaconi.

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Soluzione per infusione

Solo per somministrazione unica.

Togliere la confezione avvolgente solo al momento dell'uso, quindi verificare eventuali perdite schiacciando decisamente la sacca. Se la sacca presenta delle perdite scartarla, dato che la sterilità può risultare alterata. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso e soltanto la soluzione limpida, senza particelle, deve essere usata. Non usare queste sacche in connessioni seriali. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Non ricollegare sacche parzialmente utilizzate.

Zyvoxid, soluzione per infusione, è compatibile con le seguenti soluzioni: glucosio 5% per infusione endovenosa, cloruro di sodio 0,9% per infusione endovenosa, Ringer lattato soluzione per iniezione (soluzione di Hartmann per iniezione).

Compresse

Nessuna richiesta particolare.

Granuli per sospensione orale

Sciogliere i granuli e riscostituire usando 123 ml di acqua in due parti approssimativamente uguali fino ad ottenere 150 ml di sospensione. Agitare bene la sospensione dopo ciascuna aggiunta di acqua.

Prima dell'uso, rovesciare delicatamente il flacone per alcune volte. NON AGITARE

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacia Italia S.p.A.
Via Robert Koch 1.2 – 20152 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|-----------------|
| 1 sacca per infusione monouso da 2 mg/ml | AIC 035410012/M |
| 2 sacche per infusione monouso da 2 mg/ml | AIC 035410024/M |
| 5 sacche per infusione monouso da 2 mg/ml | AIC 035410036/M |
| 10 sacche per infusione monouso da 2 mg/ml | AIC 035410048/M |
| 20 sacche per infusione monouso da 2 mg/ml | AIC 035410051/M |
| 25 sacche per infusione monouso da 2 mg/ml | AIC 035410063/M |
| 1 flacone di granuli per sospensione orale da 100 mg/5 ml | AIC 035410075/M |
| 1 flacone da 10 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410087/M |
| 1 flacone da 14 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410099/M |
| 1 flacone da 20 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410101/M |
| 1 flacone da 24 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410113/M |
| 1 flacone da 30 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410125/M |
| 1 flacone da 50 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410137/M |
| 1 flacone da 60 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410149/M |
| 1 flacone da 100 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410152/M |
| 1 blister da 10 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410164/M |
| 1 blister da 20 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410176/M |
| 1 blister da 30 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410188/M |
| 1 blister da 50 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410190/M |
| 1 blister da 60 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410202/M |
| 1 blister da 100 compresse rivestite con film da 400 mg | AIC 035410214/M |
| 1 blister da 10 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410226/M |
| 1 blister da 20 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410238/M |
| 1 blister da 30 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410240/M |
| 1 blister da 50 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410253/M |
| 1 blister da 60 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410265/M |
| 1 blister da 100 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410277/M |
| 1 flacone da 10 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410289/M |
| 1 flacone da 14 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410291/M |
| 1 flacone da 20 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410303/M |
| 1 flacone da 24 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410315/M |
| 1 flacone da 30 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410327/M |
| 1 flacone da 50 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410339/M |
| 1 flacone da 60 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410341/M |
| 1 flacone da 100 compresse rivestite con film da 600 mg | AIC 035410354/M |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 maggio 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2006

Eliminato: 14 dicembre 2005

Eliminato:

