

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE  
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

5 marzo 2007

**ZYVOXID (linezolid)  
2 mg/ml soluzione per infusione - 600 mg compresse rivestite con film**

**Risultati di uno studio clinico sulle infezioni del sangue da batteri gram-positivi catetere-correlate che hanno portato a una limitazione delle indicazioni relativamente al trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli**

- **Linezolid deve essere utilizzato per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli solo quando i test microbiologici hanno accertato che l'infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili.**
- **I 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-positivi e Gram-negativi, devono essere trattati con linezolid solo quando non sono disponibili altre alternative terapeutiche. In questi casi contemporaneamente devono essere iniziati trattamenti contro i patogeni Gram-negativi.**

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

desideriamo informarLa in merito all'aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del linezolid in seguito ad uno studio clinico condotto in aperto su pazienti gravi con infezioni da catetere intravascolare. Questo studio ha messo in evidenza un aumento nel numero di decessi rilevati entro 84 giorni dall'inizio della terapia nei pazienti trattati con linezolid [78/363 (21.5%)] rispetto a quanto riscontrato con vancomicina, dicloxacillina o oxacillina [58/363 (16.0%)]. La differenza maggiore si è verificata nel corso del trattamento ed entro 7 giorni dall'interruzione dello studio con 43/363 (12%) decessi nel braccio di trattamento con linezolid rispetto a 22/363 (6%) nel braccio di confronto. A partire dall'8° giorno successivo alla fine del trattamento, la percentuale dei decessi è stata simile in entrambi i bracci dello studio (35 rispetto a 36 pazienti). La mortalità non differiva tra i gruppi di trattamento per i pazienti con infezioni causate esclusivamente da batteri Gram-positivi, ma è stata significativamente più elevata nel gruppo di trattamento con linezolid in pazienti infettati con qualunque altro agente patogeno o senza l'agente patogeno al basale. Un maggior numero di pazienti nel gruppo di trattamento con linezolid ha contratto infezioni da Gram-negativi nel corso dello studio ed i pazienti sono deceduti per infezioni da Gram-negativi o infezioni polimicrobiche. Anche se i pazienti con patogeni Gram-negativi hanno ricevuto una terapia antibiotica "appropriata", le percentuali di decesso sono state comunque più elevate nel braccio di trattamento con linezolid.

**Consigli per il medico prescrittore**

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

*Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli*

Linezolid deve essere utilizzato per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli **solo** quando i test microbiologici hanno accertato che l'infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili. Inoltre, linezolid deve essere usato nei pazienti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da infezioni con patogeni Gram-positivi e Gram-negativi, **solo** se non sono disponibili altre alternative terapeutiche. In queste circostanze deve essere contemporaneamente iniziato un trattamento contro i patogeni Gram-negativi.

### *Polmoniti nosocomiali e polmoniti acquisite in comunità*

Linezolid può essere utilizzato per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) e delle polmoniti nosocomiali (HAP) quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram-positivi sensibili. Se è accertata o sospettata la presenza di un patogeno Gram-negativo concomitante deve essere iniziata una terapia antibiotica specifica contro i patogeni Gram-negativi.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto aggiornato (vedi Allegato) è stato approvato dal Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) e dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e dall'AIFA.

### **Ulteriori informazioni**

Questo studio era uno studio clinico in aperto, randomizzato, di fase III in cui sono stati arruolati 726 pazienti di età  $\geq 13$  anni, con infezioni del sangue catetere-correlate da batteri Gram-positivi che vengono considerate come un sottogruppo delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Il 39% dei pazienti arruolati in questo studio presentava emocolture positive, percentuale molto più elevata di quella osservata negli studi sulle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Circa il 50% dei pazienti era trattato in unità di terapia intensiva ed il 25% era sottoposto a ventilazione meccanica. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento con linezolid 600 mg per via endovenosa o per via orale ogni 12 ore oppure con vancomicina 1 g endovena ogni 12 ore; i pazienti del gruppo di trattamento con vancomicina, che sono stati successivamente identificati come affetti da infezioni da Gram-positivi meticillino-sensibili, sono passati ad oxacillina (2 g endovena ogni 6 ore) e quelli che sono stati successivamente identificati come aventi infezioni da stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-sensibili potevano successivamente passare a dicloxacillina (500 mg per via orale ogni 6 ore). La durata del trattamento è stata di 7-28 giorni.

Il fattore principale che ha influenzato il numero di decessi è stato la gravità dell'infezione da Gram-positivi al basale. I tassi di mortalità non differivano tra i gruppi per i pazienti con infezioni esclusivamente da Gram-positivi, incluso lo *Staphylococcus aureus* (odds ratio 0.96; [intervallo di confidenza 95%: 0.58-1.59]), ma erano significativamente superiori nel gruppo linezolid rispetto al gruppo di confronto in pazienti con infezioni da altri patogeni o che non presentavano alcun patogeno al basale (odds ratio 2.48; [1.38-4.46],  $p=0.0162$ ). Un maggior numero di pazienti nel gruppo linezolid ha contratto infezioni da patogeni Gram-negativi nel corso dello studio ed è morto per infezioni da patogeni Gram-negativi o per infezioni polimicrobiche. Anche se i pazienti con patogeni Gram-negativi hanno ricevuto una terapia antibiotica "appropriata", le percentuali di decesso, comunque, sono state più elevate nel braccio di trattamento con linezolid. I potenziali meccanismi che possano spiegare i dati di questo studio sono attualmente in fase di valutazione.

### **Modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)**

Sono state modificate le sezioni 4.1 Indicazioni terapeutiche, 4.4. Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego e 5.1 Proprietà farmacodinamiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ZYVOXID. La versione completa del RCP con le modifiche evidenziate è allegata a questa nota.

*Allegato: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ZYVOXID*

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio beneficio favorevole nelle sue reali condizioni di impiego.**

**Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.**