

СА
18.04.2002г.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

ZYVOXID®

ЗИВОКСИД®

2. Количествен и качествен състав

1 ml съдържа 2 mg linezolid.

300 ml инфузионен разтвор съдържа 600 mg linezolid.

100 ml инфузионен разтвор съдържа 200 mg linezolid.

За помощните вещества вж. 6.1

3. Лекарствена форма

Разтвор за инфузия

Изотоничен, чист, безцветен до жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Zyvoxid® е показан за лечение на по-долу изброените инфекции, когато е известно или се предполага, че са причинени от чувствителни Грам позитивни бактерии. При определяне дали Zyvoxid® е подходящ за дадено лечение е необходимо да се вземат предвид резултатите от микробиологичните тестове или данните за преваляраща резистентност към антибактериални агенти сред Грам позитивните бактерии.

(Вж. също точка 5.1 за подходящите микроорганизми)

- Нозокомиална пневмония
- Пневмония, придобита в обществото
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Linezolid следва да се започва в болнична обстановка и след консултация със съответен специалист.

Може да е показана комбинирана терапия, ако е доказан или се предполага съпътстващ Грам отрицателен патоген. (Вж. също точка 5.1)

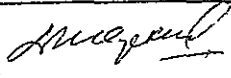
Трябва да се имат предвид официалните препоръки за подходящ избор на антибактериални средства.

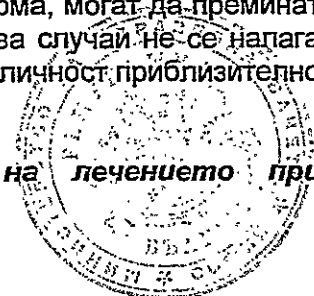
4.2 Дозирание и начин на приложение

Zyvoxid® инфузионен разтвор или филмирани таблетки могат да се прилагат като начална терапия.

Пациенти, които са започнали лечение с парентералната форма, могат да преминат на перорална форма, когато е клинично показано. При такива случаи не се налага адаптиране на дозата, тъй като linezolid има перорална бионаличност приблизително 100%.

Препоръчителна дозировка и продължителност на лечението при възрастни:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6088/11.10.02г	
625/17.09.2002	



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

Продължителността на лечението зависи от патогена, мястото на инфекцията и тежестта, както и от клиничния отговор на пациента.

Следващите препоръки за продължителност на лечението се базират на тези използвани при клиничните проучвания. По-кратък режим на лечение вероятно е подходящ при някои видове инфекции, но не е бил оценен при клинични проучвания.

До момента максималната продължителност на лечението е 28 дни (вж. т. 4.4).

Не се препоръчва увеличаване на дозата или продължителността на лечението при инфекции свързани със съпътстваща бактериемия.

Препоръчителната доза е еднаква и при инфузионния разтвор и при таблетките, и е както следва:

Инфекции	Дозировка	Продължителност на лечението
Нозокомиална пневмония	600 mg два пъти дневно	10 – 14 последователни дни
Пневмония, придобита в обществото		
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	600 mg два пъти дневно	

Деца: Има недостатъчно данни за фармакокинетиката, безопасността и ефективността на linezolid при деца и подрастващи (< 18 години), за да се препоръча дозировка (вж. т. 5.2). Поради това не се препоръчва употребата на linezolid при тази възрастова група до събирането на по-пълни данни.

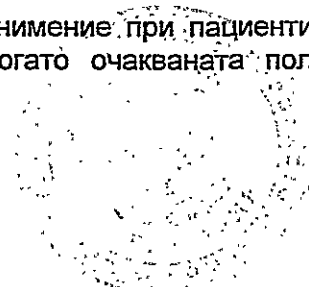
По-възрастни пациенти: Не се налага адаптиране на дозата.

Пациенти с бъбречна недостатъчност: Не се налага адаптиране на дозата (вж. т. 4.4 и 5.2).

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($CL_{CR} < 30$ ml/min): Не се налага адаптиране на дозата. Поради неизвестното клинично значение на високата експозиция (до 10 пъти) на двата основни метаболита на linezolid при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, linezolid трябва да се прилага внимателно при тях и само когато очакваната полза превишава теоретичния риск.

При пациенти на диализа linezolid трябва да се прилага след процедурата, т.к. около 30% от приложената доза linezolid се отстранява за 3 часа хемодиализа. Основните метаболити на linezolid се отстраняват до определена степен чрез хемодиализа. Въпреки това концентрациите на тези метаболити се запазват значително по-високи след диализа отколкото тези наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност.

Поради това linezolid трябва да се използва с особено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност на диализа, и само когато очакваната полза превишава теоретичния риск.



До момента няма опит с приложението на linezolid при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD) или алтернативно лечение на бъбречна недостатъчност (различно от хемодиализа).

Пациенти с чернодробна недостатъчност: Не се налага адаптиране на дозата. Въпреки това има ограничени клинични данни и се препоръчва linezolid да се използва при такива пациенти само когато очакваната полза превишава теоретичния риск (вж. т. 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Препоръчаната доза linezolid се въвежда венозно (или перорално при пероралните лекарствени форми на Zyvoxid®) два пъти дневно.

Път на въвеждане: интравенозно приложение

Разтворът за инфузия следва да се въвежда за около 30 до 120 минути.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към linezolid или към някое от помощните вещества.

Linezolid не трябва да се използва при пациенти, които взимат лекарства инхибиращи моноаминоксидазите А или В (вкл. phenelzine, isocarboxazid, selegiline, moclobemide) или до две седмици след взимане на такива лекарства.

Ако няма възможност за стриктно наблюдение и контрол на кръвното налягане, linezolid не трябва да се прилага при пациенти в следните клинични състояния или със следните типове съпътстващо лечение:

- Пациенти с неконтролирана хипертония, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполарна депресия, шизоафективни разстройства, остри състояния на объркване.
- Пациенти, взимачи което и да е от следните лекарства: инхибитори на обратното залавяне на серотонина, трициклични антидепресанти, серотонин 5-НТ₁ рецепторни агонисти (триптани), преки и непреки симпатикомиметици (вкл. адренергичните бронходилататори, псевдоефедрин и фенилпропанол-амин), вазопресивни агенти (епинефрин, норепинефрин), допаминергични агенти (допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Данните от опитите с животни предполагат, че linezolid и неговите метаболити преминават в кърмата, и съответно кърменето следва да се спре преди да се започне и по време на лечението с linezolid (вж. т. 4.6).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Linezolid е обратим, неселективен моноаминоксидазен (MAO) инхибитор (MAOI). Но при дози, използвани за антибактериална терапия, не предизвиква антидепресивен ефект. Има ограничени данни от проучванията за лекарствени взаимодействия и безопасността на linezolid при прилагане при пациенти в подобни състояния и/или на съпътстващо лечение, които могат да бъдат изложени на риск в резултат на MAO инхибиране.

Поради това, не се препоръчва употребата на linezolid в тези случаи, освен ако не е възможно непрекъснато наблюдение и контролиране на лекувания пациент (вж. т. 4.3 и 4.5).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не консумират в големи количества храна, богата на тирамин (вж. т. 4.5).

Всеки ml от разтвора съдържа 45.7 mg (т.е. 13.7 g/300 ml) глюкоза. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет или други състояния, свързани с намален глюкозен толеранс. Всеки ml разтвор съдържа също и 0.38 mg (114 mg/300 ml) натрий.

Наблюдавани са случаи на миелосупресия (вкл. анемия, левкопения, панцитопения и тромбоцитопения) при пациенти приемащи linezolid. В проследените случаи, след спирането на linezolid засегнатите хематологични параметри се възстановяват до нивата си от преди лечението. Рискът от тези ефекти е свързан с продължителността на лечението. Тромбоцитопения може да се прояви по-често при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, без значение дали се прилага диализа или не. Поради това, се препоръчва постоянен контрол на кръвната картина при пациенти които:

- имат вече съществуваща анемия, гранулоцитопения или тромбоцитопения;
- са на съпътстваща терапия с лекарства, които могат да намалят стойностите на хемоглобина, да намалят броя на кръвните клетки или да засегнат броя на тромбоцитите или тяхната функция;
- имат тежка бъбречна недостатъчност;
- са на терапия повече от 10-14 дни.

Linezolid трябва да се прилага при такива пациенти само при възможност за непрекъснато следене на хемоглобина, кръвната картина и броя на тромбоцитите.

При поява на значима миелосупресия по време на терапия с linezolid, лечението трябва да бъде спряно, освен в случаи, когато продължаването се сметне за абсолютно необходимо. В този случай е необходимо интензивно проследяване на кръвната картина и включването на подходящи подходи за провеждане на лечението.

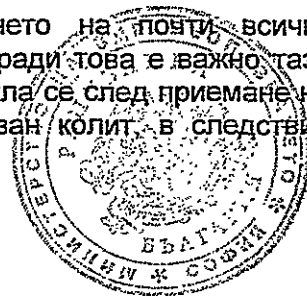
Препоръчва се пълната кръвна картина (включително ниво на хемоглобин, тромбоцити, общ брой левкоцити и диференциално броене на левкоцити) да се проследява ежеседмично при пациенти, които приемат linezolid, независимо от изходната кръвна картина.

Контролираните клинични проучвания не са включвали пациенти с лезии при диабетно стъпало, декубитус, или исхемични лезии, тежки изгаряния или гангрена. Ето защо, опитът при лечение на тези състояния с linezolid е ограничен.

Особено внимание е необходимо при употребата на linezolid при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, където следва да се прилага само когато очакваната полза надхвърля теоритичния риск (вж. т. 4.2 и 5.2).

Употребата на linezolid при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност се препоръчва само когато очакваната полза надхвърля теоритичния риск (вж. т. 4.2 и 5.2).

Псевдомембранозен колит е наблюдаван при приемането на почти всички антибактериални средства, включително и при linezolid. Поради това е важно тази диагноза да се взима предвид при пациенти с диария, появила се след приемане на антибактериален агент. В случаи на подозиран или доказан колит, в следствие



приложение на антибиотици, е препоръчително спирането на linezolid. Необходимо е да бъдат предприети подходящи терапевтични мерки.

Ефектите на терапията с linezolid върху нормалната флора не са оценявани в клинични проучвания.

Употребата на антибиотици понякога може да доведе до увеличен растеж на нечувствителни организми. Например, средно при 3% от пациентите, приемали препоръчителните дози linezolid е наблюдавана провокирана от терапията кандидоза по време на клиничните проучвания. При поява на суперинфекция по време на терапията е необходимо да се предприемат съответните мерки.

Безопасността и ефективността на linezolid при приемане повече от 28 дни не е установена.

Linezolid обратимо намалява фертилитета и предизвиква абнормна морфология на сперматозоидите при зрели мъжки плъхове при нива на експозиция почти равни на тези, които се очакват при хората; възможните ефекти на linezolid върху мъжката полова система не са известни (вж. т. 5.3).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Linezolid е обратим, неселективен моноаминоксидазен инхибитор (MAOI). Данните от проучванията за лекарствени взаимодействия и безопасност на linezolid при пациенти на съпътстващо лечение с MAO-инхибитори засега са ограничени.

Поради това, не се препоръчва употребата на linezolid в този случай, освен ако не е възможно напрекъснато наблюдение и контролиране на реципиента (вж. т. 4.3).

При здрави нормотензивни доброволци linezolid потенцира повишаването на кръвното налягане, предизвикано от псевдоефедрин и фенил-пропаноламин хидрохлорид. Приемането на linezolid заедно с псевдоефедрин или фенил-пропаноламин предизвиква средно повишаване на систолното кръвно налягане от порядъка на 30-40 mm Hg, сравнено с 11-15 mm Hg нарастване при самостоятелно приемане на linezolid, 14-18 mm Hg при самостоятелно приемане на псевдоефедрин или фенил-пропаноламин и 8-11 mm Hg при плацебо. Подобни проучвания не са провеждани с хипертензивни пациенти. Препоръчително е дозите на лекарства с вазопресивно действие, вкл. допаминергични агенти, да се титрират внимателно до постигане на желания резултат, когато се прилагат заедно с linezolid.

Потенциалното лекарствено взаимодействие с декстрометорфан е изследвано при здрави доброволци. Прилаган е декстрометорфан (две дози от по 20 mg с интервал 4 часа) със или без linezolid. Не са наблюдавани ефекти на серотонинов синдром (объркване, делириум, безспокойство, тремор, изчервяване, диафореза, хиперпирексия) при изследване на здрави лица, приемащи linezolid и декстрометорфан.

Не е наблюдаван съществен ефект върху кръвното налягане при лица, приемащи заедно linezolid и по-малко от 100 mg тирамин. Това предполага, че е необходимо единствено да се избягва приемането на големи количества храна и напитки с високо съдържание на тирамин (например зряло сирене, екстракти от дрожди, не destилирани алкохолни напитки и ферментирани соеви продукти като соев сос).

Linezolid не се метаболизира значимо от цитохром P450 (CYP) ензимната система и не инхибира никоя от клинично значимите човешки CYP изоформи (1A2, 2C9, 2C19).

2D6, 2E1,3A4). Аналогично, linezolid не индуцира P450 изоензимите при плъхове. Поради тази причина не се очакват CYP450-индуцирани лекарствени взаимодействия с linezolid.

При включване на варфарин по време на steady-state при терапия с linezolid е наблюдавано 10% намаляване на средната максимална INR при едновременно приемане, с 5% намаляване в INR AUC. Има недостатъчно данни при пациенти, приемали варфарин и linezolid, за да се оцени клиничната значимост, ако има такава.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за използването на linezolid при бременни жени. Изследвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Съществува потенциален риск при хора.

Linezolid не трябва да се приема по време на бременност, освен ако изрично не се налага т.е. само когато възможната полза надвишава теоретичния риск.

Изследвания при животни дават основание да се смята, че linezolid и неговите метаболити могат да преминават в майчиното мляко, и съответно кърменето следва да бъде спряно преди и по време на приемането.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са предупредени за потенциалния риск от виене на свят докато приемат linezolid и следва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако се появи замаяност.

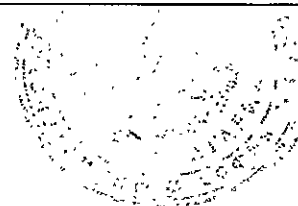
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Предоставената информация се базира на данните от клинични проучвания, проведени с повече от 2000 възрастни пациенти, които са приемали препоръчителните дози linezolid за период до 28 дни.

Приблизително 22% от пациентите са имали нежелани реакции; най-често наблюдаваните са били главоболие (2.1%), диария (4.2%), гадене (3.3%) и кандидиаза (в частност орална [0.8%] и вагинална [1.1%] кандидиаза, вж. таблицата по-долу).

Най-често съобщавани свързани нежелани лекарствени реакции довели до спиране на терапията са главоболие, диария, гадене и повръщане. Около 3% от пациентите са прекратили лечението поради поява на свързани нежелани лекарствени реакции.

Нежелани лекарствени реакции с честота $\geq 0.1\%$	
Общи	
<i>Чести:</i>	Главоболие; кандидиаза (в частност орална и вагинална кандидиаза) или гъбични инфекции.
<i>Нечести:</i>	Локализирана или генерализирана абдоминална болка; тръпки; умора; треска; болка на мястото на инжектиране; флебит/тромбофлебит; локализирана болка.
Нарушения в кръвта и лимфната система	
<i>Редки</i> (Честота според лекуващия лекар):	



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

Еозинофилия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения.	
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести:</i> Отклонения в чернодробните показатели.	
Нервната система	
<i>Нечести:</i> Замаяност, хипоестезия, безсъние, парестезия.	
Сетива	
<i>Чести:</i> Промени във вкуса (метален вкус).	
<i>Нечести:</i> Замъглено виждане, тинитус.	
Сърдечно-съдова система	
<i>Нечести:</i> Повишено кръвно налягане.	
Гастро-интестинален тракт	
<i>Чести:</i> Диария, гадене, повръщане.	
<i>Нечести:</i> Запек; сухота в устата; диспепсия; гастрит; глосит; жажда; редки изпражнения; панкреатит; стоматит; побеляване на езика или нарушаване на функциите.	
Кожа	
<i>Нечести:</i> Дерматит, повишено потене, пруритус, обрив, уртикария.	
Урогенитални нарушения	
<i>Нечести:</i> Вулвовагинални проблеми, полиурия, вагинит.	
Отклонения в лабораторните показатели (съгласно дефинициите, приложени през клинични проучвания) появяващи се с честота >0.1%.	
<u>Биохимични</u>	
<i>Чести:</i> Увеличени AST, ALT, LDH, алкална фосфатаза, урея в серума, креатин киназа, липаза, амилаза, глюкоза (не на гладно). Понижаване на общия протеин, албумина, натрия или калция. Увеличение или понижение на калия или бикарбоната.	
<i>Нечести:</i> Увеличен общ билирубин, креатинин, натрий или калций. Понижаване на глюкоза (не на гладно). Увеличен или намален хлор.	
<u>Хематологични</u>	
<i>Чести:</i> Увеличаване на неутрофилите или еозинофилите. Понижение на хемоглобина, хематокрита или броя на еритроцитите. Увеличение или понижение на броя на тромбоцитите или левкоцитите.	
<i>Нечести:</i> Увеличение броя на ретикулоцитите. Понижение на неутрофилите.	
<i>Чести:</i> ≥ 1/100 и < 1/10 или ≥ 1% и < 10%	<i>Нечести:</i> ≥ 1/1000 и < 1/100 или ≥ 0.1% и < 1%

Следните нежелани реакции към linezolid са отбелязани като сериозни в единични случаи: локализирана абдоминална болка, преходни исхемични атаки, хипертония, панкреатит и бъбречна недостатъчност.

Като свързан с лекарството е отбелязан един случай на аритмия (тахикардия) по време на клинични проучвания. Припадък е наблюдаван при 10 пациента като нито един от тях не е класифициран като свързан с лекарството.

Постмаркетингов опит: Има отбелязани случаи на анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения и панцитопения. (вж. т. 4.4). Невропатия (периферна, на зрителния нерв) рядко се отбелязва при пациенти, лекувани с linezolid. Тези наблюдения главно са отбелязани при пациенти, които са лекувани в продължение на по-дълъг период от максимално препоръчания 28 дневен.

4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот.

Не са отбелязани случаи на предозиране. Въпреки това, информацията по-долу може да се окаже полезна.

Препоръчва се поддържащо лечение едновременно с поддържане на гломерулна филтрация. Приблизително 30% от дозата linezolid се отстранявана за 3 часа хемодиализа, но няма данни за отстраняване на linezolid чрез перитонеална диализа или хемоперфузия. Двата основни метоболита на linezolid също се отстраняват до известна степен чрез хемодиализа.

Симптомите на отравяне при плъхове след прилагане на доза от 3000 mg/kg/ден linezolid са намалена активност и атаксия, докато при кучета, третирани с доза 2000 mg/kg/ден се наблюдава повръщане и тремор.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение.
АТС код: J 01 XX 08

Общи свойства

Linezolid е синтетичен антибактериален агент, който принадлежи към нов клас антимикробни средства – оксазолидинони. Той има ин-витро активност спрямо аеробни Грам положителни бактерии, някои Грам отрицателни бактерии и анаеробни микроорганизми. Linezolid селективно инхибира бактериалния протеинов синтез чрез уникален механизъм на действие.

А именно, той се свързва с определено място в бактериалната рибозома (23S на 50S субединицата) и възпрепятства образуването на функционален 70S инициаторен комплекс, който е основен компонент в процеса на транслация.

In vitro постантибиотичния ефект (ПАЕ) на linezolid за *Staphylococcus aureus* е приблизително 2 часа. При животински модели е определен in vivo постантибиотичен ефект 3.6 и 3.9 часа респективно за *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

При изследвания с животни ключовият фармакодинамичен параметър за ефикасност е било времето, за което плазменото ниво на linezolid надвишава минималната инхибираща концентрация (МИК) за инфекциозния патоген.

Гранични стойности

- ◆ Обикновено граничната стойност на МИК за определяне на чувствителните към linezolid организми е ≤ 2 mg/l.
- ◆ Има недостатъчно данни за да се твърди, че стафилококовите и ентерококовите щамове, за които МИК на linezolid е 4 mg/l, могат успешно да бъдат третирани.
- ◆ Всички организми, за които МИК на linezolid е ≥ 8 mg/l (т.е. > 4 mg/l) linezolid следва да бъдат разглеждани като резистентни.

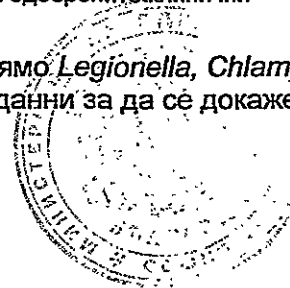
Чувствителност

Честотата на резистентност може да варира в различни географски райони и във времето за отделни щамове и е желателно да се вземат предвид локални данни за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Тук са представени само мокроорганизмите свързани с посочените клинични показания.

Категория
<p><u>Чувствителни организми</u></p> <p>Грам положителни аероби: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Coagulase negative staphylococci <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* Group C streptococci Group G streptococci</p> <p>Грам положителни анаероби: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i></p>
<p><u>Резистентни организми</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i></p>

*Клиничната ефикасност е демонстрирана за чувствителни изолати при одобрените клинични показания.

Въпреки, че linezolid показва известна *in vitro* активност спрямо *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, има недостатъчно данни за да се докаже клинична ефикасност.



Резистентност

Кръстосана резистентност

Механизма на действие на linezolid се различава от този на другите класове антибиотици. *In vitro* изследванията с клинични изолати (вкл. метицилин - резистентни стафилококи, ванкомицин - резистентни ентерококи, пеницилин- и еритромицин- резистентни стрептококи) показват, че linezolid обикновено е активен срещу организми, които са резистентни към един или повече от другите класове антимикробни агенти.

Честота на мутантна резистентност

Честотата на мутантна резистентност към linezolid се проявява *in vitro* с честота от 1×10^{-9} до 1×10^{-11} и е свързана с точкови мутации в 23S на рРНК. Linezolid – резистентни организми са изолирани при шест от пациентите, инфектирани с *E. faecium* (четири пациента са приемали по 200 mg на 12 часа и двама са приемали по 600 mg на 12 часа) в клиничните проучвания и при осем от пациентите с *E. faecium* и при един пациент с *E. faecalis*, лекувани по програма с разширен достъп. Всички пациенти са имали протезни импланти, които не са били отстранени или абцеси, които не са били дренирани.

5.2. Фармакокинетични свойства

Zyvoxid съдържа главно (s)- linezolid, който е биологично активен и се метаболизира до неактивни деривати.

Абсорбция

Linezolid се резорбира бързо и напълно след перорален прием. Максималната плазмена концентрация се достига до 2 часа след приемането.

Абсолютната перорална бионаличност на linezolid (след перорално или интравенозно приложение при кръстосано проучване) е пълна (приблизително 100%).

Резорбцията не се влияе чувствително от прием на храна.

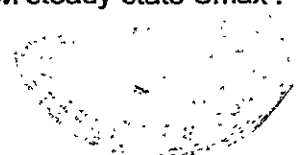
Плазмените C_{max} и C_{min} на linezolid (средна и [SD]) при steady-state след интравенозно прилагане на 600 mg два пъти дневно са определени респективно на 15.1 [2.5] mg/l и 3.68 [2.68] mg/l.

В друго изследване след перорално приемане на 600 mg два пъти дневно до steady-state, C_{max} и C_{min} са определени респективно на 21.2 [5.8] mg/l и 6.15 [2.94] mg/l. Steady-state е достигнато до втория ден на приемането.

Разпределение

Обемът на разпределение при steady-state е около 40-50 литра при здрави възрастни индивиди и се приближава до обема на общото водно съдържание в организма. Свързването с плазмените протеини е около 31% и не зависи от концентрацията.

Концентрациите след многократен прием на linezolid са определяни в различни течности взети от определен брой индивиди при доброволни проучвания. Съотношението на linezolid в слюнката и потта към плазмата е съответно 1.2:1.0 и 0.55:1.0. Съотношението за покриващата епитела течност и алвеоларните клетки в белите дробове е съответно 4.5:1.0 и 0.15:1, измерено при steady-state C_{max} .



В ограничено проучване при пациенти с вентрикуларно – перитонеални шънтове и невъзпалени менинги, съотношението на linezolid в гръбначно-мозъчната течност към плазмата при Cmax е 0.7:1.0 след многократен прием на linezolid.

Метаболизъм

Linezolid се метаболизира основно чрез окисление на морфолиновия пръстен, което води главно до образуване на два неактивни деривата на карбоксилната киселина с отворен пръстен: аминоксидоацетилова киселина метаболит (PNU-142300) и хидроксиетил-глицин метаболит (PNU-142586). Хидроксиетил-глицин метаболит (PNU-142586) е доминиращ метаболит при човека и се смята, че се образува чрез неензимен процес. Аминоксидоацетиловата киселина (PNU-142300) е в по-малко количество.

Описани са и други по-малки, неактивни метаболити.

Елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност, linezolid се екскретира главно при steady-state чрез урината като PNU-142 586 (40%), непроменено лекарство (30%) и PNU-142 300 (10%). Практически не се открива непроменен linezolid в изпражненията, докато около 6% и 3% от всяка доза се откриват съответно като PNU-142 586 и PNU-142 300. Биологичният полу-живот на елиминиране на linezolid е средно 5-7 часа.

Небъбречният клирънс възлиза на приблизително 65% от общия клирънс на linezolid. Наблюдава се малка степен на не-линейност в клирънса при увеличаване на дозите на linezolid. Това изглежда се дължи на по-нисък бъбречен и небъбречен клирънс при по-високи концентрации на linezolid. Въпреки това, разликата в клирънса е малка и не рефлектира върху действителния биологичен полу-живот на елиминиране.

Специфични групи пациенти

Пациенти с бъбречна недостатъчност

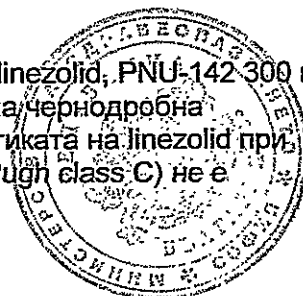
След еднократни дози от 600 mg има 7-8кратно увеличаване в експозицията на двата основни метаболита на linezolid в плазмата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс под 30 ml/min). Въпреки това, не се наблюдава увеличение на AUC на непромененото лекарство. Въпреки че има известно отстраняване на основните метаболити на linezolid чрез хемодиализа, плазмените нива на метаболитите след еднократна доза от 600 mg се запазват значително по-високи след диализа в сравнение с тези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или с лека до умерена бъбречна недостатъчност.

При 24 пациента с тежка бъбречна недостатъчност, 21 от които на редовна хемодиализа, пиковите плазмени концентрации на двата главни метаболита след няколко дневно приемане са около 10 пъти по-високи от тези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на linezolid не са засегнати.

Клиничната значимост на тези наблюдения не е установена, тъй като понастоящем са налице само ограничени данни за безопасност (вж. т. 4.2 и 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Ограничен набор от данни сочи, че фармакокинетиката на linezolid, PNU-142-300 и PNU-142 586 не се променя при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh class A or B). Фармакокинетиката на linezolid при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh class C) не е



оценявана. Въпреки това, не се очаква нарушенията в чернодробната функция да повлияят значително метаболизма на linezolid, тъй като той се метаболизира чрез неензимен процес (вж. т. 4.2 и 4.4).

Деца и подрастващи (< 18 години)

Безопасна и ефективна дозировка за деца и подрастващи (< 18 години) все още не е определена. След еднократен и многократен прием при деца и подрастващи (3 месеца до 17 години), клирънсът на linezolid (базиран на килограм телесно тегло) е по-висок при педиатричните пациенти, отколкото при възрастни, но намалява с увеличаване на възрастта. Прилагането на 10 mg/kg два пъти дневно при деца на поне 5-годишна възраст показва експозиция подобна на тази, която се постига с 600 mg два пъти дневно при възрастни. Въпреки това, няма данни, които да потвърдят ефикасността на тази доза при деца.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на linezolid не се променя значително при възрастни пациенти на 65 години и повече.

Жени

Жените имат малко по-малък обем на разпределение от мъжете и средният клирънс се намалява с около 20% при коригиране спрямо телесната маса.

Плазмените концентрации са по-високи при жените и това може частично да се отдаде на разликите в телесното тегло. Тъй като средният полуживот на linezolid не се различава значително при жени и мъже, не се очаква плазмените концентрации при жените да се повишат значимо и да надхвърлят тези с доказана поносимост, и следователно не е необходимо адаптиране на дозата.

5.3 Предклинична данни за безопасност

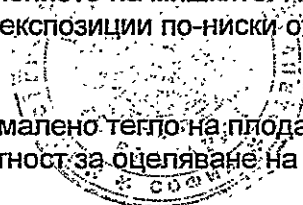
Linezolid намалява фертилитета и репродуктивната способност при мъжки плъхове при нива на експозиция приблизително равни на тези, очаквани при хората. При полово зрели животни тези ефекти са обратими. Въпреки това при млади животни, третирани с linezolid през почти целият период на полово съзряване, тези ефекти не са изчезнали.

Отбелязани са абнормна морфология на сперматозоидите в тестиса на зрели мъжки плъхове и хипертрофия и хиперплазия на епителни клетки в надсеменника. Linezolid вероятно повлиява съзряването на сперматозоидите при плъховете. Добавянето на тестостерон не повлиява linezolid-медираните ефекти върху фертилитета. Хипертрофия на надсеменника не е наблюдавана при кучета, третирани в продължение на един месец. Въпреки това промените в теглото на простатата, тестисите и надсеменника са били видими.

Изследванията за репродуктивна токсичност при мишки и плъхове не дават доказателства за тератогенен ефект при нива на експозиция съответно 4 пъти по-високи или равни на тези, очаквани при човек.

Същите концентрации linezolid са показали токсичност върху майката при мишки, която се свързва с повишена ембрионална смъртност, включително загуба на цялото поколение, намаляване на телесната маса на плода и изостряне на нормалната генетична предиспозиция към стернални промени в поколението на мишките. При плъхове се отбелязва слаба токсичност при майката при експозиции по-ниски от очакваните клинични експозиции.

Забелязва се лека фетална токсичност, изразена като намалено тегло на плода, понижена осификация на гръдната кост, намалена вероятност за оцеляване на



малките и леко закъснение в съзряването. При чифтосване, същите тези малки показват обратимо дозо-зависимо увеличение на пре-имплантационната загуба със съответно намаляване на фертилитета.

Linezolid и неговите метаболити се екскретират в млякото на кърмещи плъхове и наблюдаваните концентрации са били по-високи от тези в майчината плазма.

Linezolid предизвиква обратима миелосупресия при плъхове и кучета.

Предклиничните данни, базирани на общоприетите методи за изследване на токсичност при многократно приемане и генотоксичност, не показват особен риск за хора освен групите, посочени в други раздели на тази кратка характеристика на продукта. Изследвания за канцерогенност/онкогенност не са провеждани поради краткия период на третиране и липсата на генотоксичност при стандартните серии изследвания.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Glucose monohydrate
Sodium citrate (E331)
Citric acid anhydrous (E330)
Hydrochloric acid (E507)
Sodium hydroxide (E524)
Water for injection

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не трябва да се въвеждат добавки към този разтвор. При необходимост от едновременно прилагане с linezolid, всяко от съпътстващите лекарства трябва да бъде прилагано отделно в съответствие със собствените си указания за употреба. По същия начин, ако се налага използването на обща интравенозна система при последващи инфузии на различни лекарства, системата трябва да се промие преди и след въвеждането на linezolid със съвместим инфузионен разтвор (вж. т. 6.6).

Известно е, че разтворът за инфузия на linezolid има физични несъвместимости със следните вещества: amphotericin B, chlorpromazine hydrochloride, diazepam, pentamidine isethionate, erythromycin lactobionate, phenytoin sodium и sulphamethoxazole / trimethoprim. Той е и химично несъвместим с ceftriaxone sodium.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 3 години

След отваряне: От микробиологична гледна точка продуктът следва да бъде използван незабавно, освен ако не се използва метод за отваряне, при който отпада риска за микробна контаминация. В случай, че не се използва незабавно, продължителността и условията на съхранение на отворения продукт са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка до момента на употреба.
Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид на опаковката и съдържание



Инфузионен сак за еднократна употреба, готов за употреба, несъдържащ латекс, многослоен (вътрешен слой: етилен пропилен кополимер и стирен/етилен бутилен/стирен кополимер; среден слой: стирен/етилен бутилен/стирен кополимер; външен слой: кополиестер), затворен в опаковка от ламинирано фолио. Всеки сак съдържа 100 ml или 300 ml разтвор и е поставен в картонена кутия, съдържаща 10 или 20 сака.

6.6 Препоръки при употреба

Само за еднократно приложение. Отстранете опаковката от алуминиево фолио само когато сте готови да ползвате разтвора. След това проверете за микротечове чрез притискане на сака. Не използвайте, ако от сака има изтичане, т.к. стерилността на продукта може да е компрометирана. Разтворът трябва да бъде визуално проверен преди употреба и да се използва само чист (без частички) разтвор. Не използвайте тези сакове при серийни свързвания. Не трябва да се използва останал след употреба разтвор. Да не се свързват частично използвани сакове.

Linezolid разтвор за инфузия е съвместим със следните разтвори: 5% глюкоза за интравенозна инфузия, 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия, лактатен разтвор на Рингер за инжектиране (разтвор за инжектиране на Хартман).

7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia Enterprise S.A.
Circuit de la Foire Internationale
Luxembourg

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешаване за употреба

10. Дата на (частична) актуализация на текста