

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion
ЗИВОКСИД® 2 mg/ml инфузионен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ... 11-2370, 25.06.08

Одобрено: 13 / 26.02.08

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

Инфузионен разтвор
Изотоничен, чист, безцветен до жълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- Нозокомиална пневмония
- Пневмония, придобита в обществото

Zyvoxid е показан за лечение на пневмония, придобита в обществото и нозокомиална пневмония, когато е известно или се предполага, че са причинени от чувствителни Грам-положителни бактерии. При определяне дали Zyvoxid е подходящ за дадено лечение е необходимо да се вземат предвид резултатите от микробиологичните тестове или данните за превалираща резистентност към антибактериални агенти сред Грам-положителни бактерии (вж също раздел 5.1 за подходящите микроорганизми).

Linezolid не е активен срещу инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени. Трябва да се започне едновременно специфична терапия срещу Грам-отрицателни патогени, ако е доказан или се предполага Грам-отрицателен патоген.

Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (вж. раздел 4.4)

Zyvoxid е показан за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, само когато микробиологичните тестове доказват, че инфекцията е причинена от чувствителна Грам-положителна бактерия.

Linezolid не е активен срещу инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени. Linezolid трябва да се използва при пациенти с усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от известни или възможни съпътстващи Грам-отрицателни организми, само ако няма налични алтернативни терапевтични възможности (вж. точка 4.4). При тези обстоятелства трябва да започне едновременно лечение срещу Грам-отрицателните организми.

Linezolid трябва да се започва само в болнична обстановка и след консултация със съответен специалист по микробиология или специалист по инфекциозни болести.

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



4.2 Дозирание и начин на приложение

Терапията със Zyvoxid може да бъде започната с парентералната или пероралната форма.

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:

Продължителността на лечението зависи от патогена, мястото на инфекция 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.

Максималната продължителност на лечението е 28 дни. Безопасността и ефективността на linezolid, приложен за периоди, по-дълги от 28 дни, не са установени (вж. раздел 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: Няма достатъчно данни за безопасността и ефективността на linezolid при деца и подрастващи (< 18 години), за да се препоръча дозировка (вж. раздел 5.2). Поради това не се препоръчва употребата на linezolid при тази възрастова група, докато не са налични допълнителни данни.

Пациенти в напреднала възраст: Не се налага адаптиране на дозата.

Пациенти с бъбречна недостатъчност: Не се налага адаптиране на дозата (вж. раздели 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 тези пациенти и само когато очакваната полза превишава теоретичния риск.

При пациенти на диализа linezolid трябва да се прилага след процедурата, тъй като 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. раздели 4.4 и 5.2).

Начин на приложение:

Препоръчителната доза linezolid се въвежда венозно или перорално два пъти дневно.

Път на въвеждане: интравенозно приложение

Инфузионният разтвор трябва да се въвежда за период от 30 до 120 минути.

4.3 Противопоказания

Пациенти, свръхчувствителни към linezolid или към някое от помощните вещества (вж. раздел 6.1).

Linezolid не трябва да се използва при пациенти, които вземат лекарство, инхибиращо моноаминооксидазите А или В (напр., phenelzine, isocarboxazid, selegiline, moclobemide) или до две седмици след прилагане на такова лекарство.

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, приемащи което и да е от следните лекарства: инхибитори на обратния захват на серотонина, трициклични антидепресанти, серотонин 5-HT₁ рецепторни агонисти (триптани), преки и непреки симпатикомиметици (вкл. адренергичните бронходилататори, pseudoephedrine и phenylpropranolamine), вазопресивни агенти (напр., epinephrine, norepinephrine), допаминергични агенти (напр., dopamine, dobutamine), pethidine или buspirone.

Данните от опити 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. раздел 4.6).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Linezolid е обратим, неселективен моноаминооксидазен (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. раздели 4.3 и 4.5).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не консумират големи количества тирамин (вж. раздел 4.5).

Всеки ml от разтвора съдържа 45.7 mg (т.е. 13.7 g/300 ml) глюкоза. Това трябва да се вземе предвид при пациенти със захарен диабет или други състояния, свързани с нарушен метаболитизъм на глюкоза. 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 от преди лечението. Рискът от тези ефекти е свързан с продължителността на лечение. 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.

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

При проучвания с благотворителни цели е съобщавано за по-висока честота на тежка анемия при пациенти, приемащи linezolid за повече от препоръчителната продължителност от 28 дни. При тези пациенти по-често се изисква кръвопреливане. Случаи на анемия, изискващи кръвопреливане, също са съобщавани при пост-маркетинга, като повече случаи са наблюдавани при пациенти, получаващи linezolid за повече от 28 дни.

Съобщавано е за лактатна ацидоза при приложението на linezolid. Пациенти, които развиват признаци и симптоми на метаболитна ацидоза, включително рецидивиращо гадене или повръщане, абдоминална болка, ниско бикарбонатно ниво или хипервентиляция, докато получават linezolid, трябва да получат незабавно лекарско внимание.

Увеличена смъртност е била наблюдавана при пациенти, лекувани с linezolid, в сравнение с vancomycin/dicloxacillin/oxacillin в отворено проучване при сериозно болни пациенти с инфекции, свързани с втресъдов катетър [78/363(21.5%) спрямо 58/363(16.0%)]. Основният фактор, повлияващ смъртността е бил видът на причинителя на инфекцията на изходно ниво. Честотата на смъртността е била сходна при пациенти с инфекции, причинени само от Грам-положителни организми (odds-ratio 0.96; 95% конфидентен интервал: 0.58-1.59), но е сигнификантно по-висока ($p=0.0162$) в рамките на linezolid при пациенти с всякакъв друг патоген или без патоген на изходно ниво (odds-ratio 2.48; 95% конфидентен интервал: 1.38-4.46). Най-голямата диспропорционалност е настъпила по време на лечението или 7 дни след спиране на изследваното лекарство. Повече пациенти в рамките на linezolid са придобили Грам-отрицателни патогени по време на проучването и са умрели от инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени и полимикробни инфекции. Следователно при усложнени инфекции на кожата и меките тъкани linezolid трябва да се използва само при пациенти с известна или възможна съпътстваща инфекция с Грам-положителни организми, ако няма налични алтернативни терапевтични възможности. При тези обстоятелства трябва да бъде започнато едновременно лечение срещу Грам-отрицателни организми.

Контролираните клинични проучвания не са включвали пациенти с лезии при диабетно стъпало, декубитални, или исхемични лезии, тежки изгаряния или гангрена. Ето защо, пригответе 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 теоретичния риск (вж. раздели 4.2 и 5.2).

Употребата на linezolid при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност се препоръчва само когато очакваната полза надхвърля теоретичния риск (вж. раздели 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 взема предвид при пациенти с диария, появила се след приемане на антибактериален агент. В случаи на подозиран или доказан колит вследствие 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 свръхрастеж на нечувствителни организми. Например, по време на клиничните проучвания средно при 3% от пациентите, приемали препоръчителните дози linezolid, е наблюдавана свързана с терапията кандидоза. При поява на суперинфекция по време на терапията е необходимо да се предприемат съответните мерки.

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

При пациенти, лекувани с Zyvoxid, са съобщавани периферна невропатия и зрителна невропатия, понякога прогресираща до загуба на зрение. Тези съобщения са главно при пациенти, лекувани по-дълго от максималната препоръчителна продължителност от 28 дни.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на зрително нарушение като промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефект на зрителното поле. При такива случаи е препоръчително незабавна оценка с консултация с офталмолог, ако е необходимо. Ако някои пациенти приемат Zyvoxid по-дълго от препоръчителните 28 дни, тяхната зрителна функция трябва редовно да се мониторира.

Ако се появи периферна или зрителна невропатия, продължителната употреба на Zyvoxid трябва да бъде преценена спрямо потенциалните рискове.

Съобщавано е за поява на конвулсии при пациенти, лекувани с Zyvoxid. В повечето от тези случаи е имало анамнеза за припадъци или рискови фактори за припадъци. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират техния лекар, ако имат анамнеза за припадъци.

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 при хора не са известни (вж. раздел 5.3).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Linezolid е обратим, неселективен моноаминооксидазен инхибитор (MAOI). Налични са много ограничени данни от проучвания за лекарствени взаимодействия и за безопасността на linezolid, когато се прилага при пациенти на съпътстващи лекарства, които могат да ги поставят на риск от MAO инхибиране. Поради това не се препоръчва употребата на linezolid при тези обстоятелства освен ако не е възможно стриктно наблюдение и контролиране на пациента (вж. раздел 4.2).

При здрави нормотензивни доброволци linezolid потенцира повишаването на кръвното налягане, предизвикано от pseudoephedrine и phenylpropranolamine hydrochloride. Приемането на linezolid едновременно с pseudoephedrine и phenylpropranolamine 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 pseudoephedrine и



phenylpropranolamine 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 dextromethorphan е изследвано при здрави доброволци. Прилаган е dextromethorphan (две дози от по 20 mg с интервал 4 часа) с или без linezolid. Не са наблюдавани ефекти на серотонинов синдром (объркване, делириум, безпокойство, тремор, зачервяване, диафореза, хиперпирексия) при изследване на здрави лица, приемащи linezolid и dextromethorphan.

Постмаркетингов опит: има едно съобщение за пациент с ефекти, подобни на серотонинов синдром, по време на прием на linezolid и dextromethorphan, които са изчезнали след спиране на двете лекарства.

По време на клиничната употреба на linezolid и инхибитори на обратния захват на серотонина случаи на серотонинов синдром са съобщавани много рядко (вж. раздел 4.3 и 4.8).

Не е наблюдаван съществен пресорен 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 прекалено големи количества храна и напитки с високо съдържание на тирамин (например зряло сирене, екстракти от дрожди, недестилирани 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 warfarin по време на равновесно състояние 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 warfarin 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. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. раздел 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, в които са участвали с повече от 2000 възрастни пациенти, които са приемали препоръчителните дози linezolid за време до 28 дни.



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

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 с лекарството 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 с лекарството нежелани лекарствени реакции.

Нежелани лекарствени реакции, проявяващи се с честота $\geq 0.1\%$	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Кандидиаза (особено орална и вагинална кандидиаза) или гъбични инфекции
Нечести:	Вагинит
Нарушения в кръвта и лимфната система	
Нечести	(Честота според съобщенията на клинициста): Еозинофилия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие, промяна във вкуса (метален вкус)
Нечести:	Замаяност, хипоестезия, парестезия
Нарушения на очите	
Нечести:	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести:	Тинитус
Съдови нарушения	
Нечести:	Хипертония, флебит/тромбофлебит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария, гадене, повръщане
Нечести:	Локализирана или дифузна абдоминална болка, запек; сухота в устата; диспепсия; гастрит; глосит; редки изпражнения; панкреатит; стоматит; промяна в цвета на езика или нарушаване на вкуса
Хепато-билиарни нарушения	
Чести:	Отклонения в чернодробните показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Дерматит, повишено потене, пруритус, обрив, уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Полиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вувлвовагинално нарушение
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Тръпки; умора; треска; болка на мястото на инжектиране; повишена жажда; локализирана болка
Изследвания	
Химични	
Чести:	Увеличени ASAT, ALAT, LDH, алкална фосфатаза, урея, креатин киназа, липаза, амилаза или глюкоза (не на гладно) Понижен на общ протеин, албумин, натрий или калций Увеличен или понижен калий или бикарбонати
Нечести:	Увеличен общ билирубин, креатинин, натрий или калций Понижена глюкоза (не на гладно) Увеличени или намалени хлориди
Хематологични	
Чести:	Увеличени на неутрофили или еозинофили



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID[®] 2 mg/ml Solution for Infusion

Нечести:	Понижени хемоглобин, хематокрит или брой на еритроцитите	Увеличен брой на тромбоцитите или левкоцитите
	Увеличен брой на ретикулоцитите	
	Понижение на неутрофилите	
<u>Чести:</u>		<u>Нечести:</u>
> 1/100 и < 1/10 или > 1% и < 10%		> 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.

В контролирани клинични проучвания, в които linezolid е прилаган до 28 дни, по-малко от 0.1% от пациентите са съобщили за анемия. При употреба в благотворителни програми при пациенти с животозастрашаващи инфекции и подлежащи съпътстващи заболявания процентът пациенти, които са развили анемия, докато са получавали linezolid за ≤ 28 дни, е бил 2.5% (33/1326) в сравнение с 12.3% (53/430), когато са лекувани за > 28 дни. Съотношението на случаите, съобщаващи лекарствено-зависима тежка анемия и изискващи кръвопреливане, е бил 9% (3/33) при пациенти, лекувани за ≤ 28 дни и 15% (8/53) при тези, лекувани за > 28 дни.

Постмаркетингов опит:

Нарушения на кръвта и лимфната система: Анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, панцитопения и миелосупресия (вж. раздел 4.4). От случаите, съобщаващи за анемия, при повече пациенти се е изисквало кръвопреливане, когато са били лекувани с linezolid за по-дълъг период от максималната препоръчителна продължителност от 28 дни (вж. раздел 4.4).

Нарушения на имунната система: Анафилаксия

Нарушения на метаболизма и храненето: Лактатна ацидоза.

Нарушения на нервната система: Периферна невропатия, конвулсии, серотонинов синдром. Периферна невропатия е съобщавана при пациенти, лекувани с Zyvoxid; тези съобщения са главно при пациенти, лекувани по-дълго от максималната препоръчителна продължителност от 28 дни (вж. точка 4.4).

Съобщавано е за поява на конвулсии при пациенти, лекувани със Zyvoxid. В повечето от тези случаи е имало анамнеза за припадъци или рискови фактори за припадъци (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на серотонинов синдром (вж. точки 4.3 и 4.5).

Нарушения на очите: Оптична невропатия

Оптична невропатия, понякога прогресираща до загуба на зрение, е съобщавана при пациенти, лекувани със Zyvoxid; тези съобщения са главно при пациенти, лекувани по-дълго от максималната препоръчителна продължителност от 28 дни (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Получавани са много редки съобщения за булозни кожни нарушения, подобни на тези, описани като синдром на Stevens-Johnson.

4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот.

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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID[®] 2 mg/ml Solution for Infusion

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антибактериални средства.

АТС код: J01 XX 08

Общи свойства

Linezolid е синтетичен антибактериален агент, който принадлежи към нов клас антимикробни средства – оксазолидинони. Той има *in vitro* активност спрямо аеробни Грам-положителни бактерии и анаеробни микроорганизми. Linezolid селективно инхибира бактериалния протеинов синтез чрез уникален механизъм на действие. Специфично, той се свързва с 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*. 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

◆ Общата гранична стойност на МИК за определяне на чувствителните към linezolid организми е ≤ 2 mg/l.

◆ Няма достатъчно данни, за да се твърди, че стафилококовите и ентерококовите щамове, за които МИК на linezolid е ≤ 4 mg/l, могат успешно да бъдат лекувани.

◆ Всички организми, за които МИК на linezolid е ≥ 8 mg/l (т.е. > 4 mg/l), 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 микроорганизмите, свързани с посочените клинични показания.

Категория
<u>Чувствителни организми</u>
Грам-положителни аероби: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Коагулаза-негативни staphylococci <i>Streptococcus agalactiae</i> *



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

Категория
<p><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 срещу *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, няма достатъчно данни, за да се докаже клинична ефикасност.

Резистентност

Кръстосана резистентност

Механизмът на действие на linezolid се различава от този на другите класове антибиотици. *In vitro* проучванията с клинични изолати (вкл. метицилин - резистентни стафилококи, ванкомицин - резистентни ентерококи и пеницилин- и еритромицин- резистентни стрептококи) показват, че linezolid обикновено е активен срещу организми, които са резистентни към един или повече от другите класове антимикуробни 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 на рРНК в 23S. Linezolid –резистентни организми са изолирани при шест пациента, 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 клинични проучвания и при осем пациента 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 равновесно състояние 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 равновесно състояние, C_{max} и C_{min} са определени съответно на 21.2 [5.8] mg/l и 6.15 [2.94] mg/l. Равновесно състояние е достигнато до втория ден на дозирането.

Разпределение



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID[®] 2 mg/ml Solution for Infusion

Обемът на разпределение при равновесно състояние достига средно до 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 ограничен брой индивиди при проучвания с доброволци. Съотношението на linezolid в слюнката и в потта спрямо 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 Smax в равновесно състояние. В малко проучване при пациенти с венстрикулно – перитонеални шънтове и невъзпалени менинги съотношението на linezolid в гръбначно-мозъчната течност спрямо плазмата при Smax е 0.7:1.0 след многократен прием на linezolid.

Метаболизъм

Linezolid се метаболизира основно чрез оксидиране на морфолиновия пръстен, което води главно до образуване на два неактивни деривата на карбоксилната киселина с отворен пръстен: аминоксиацетилово-киселинен метаболит (PNU-142300) и хидроксиетил-глицинов метаболит (PNU-142586). Хидроксиетил-глициновият метаболит (PNU-142586) е преобладаващият метаболит при човека и се смята, че се образува чрез неензимен процес. Амино-етоксиацетилово-киселинният метаболит (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 равновесно състояние 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 елиминационен полуживот на linezolid е средно около 5-7 часа.

Не-бъбречният 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 полуживот 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 налични само ограничени данни за безопасност (вж. раздел 4.2 и 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Ограничени данни сочат, че фармакокинетиката на linezolid, PNU-142 300 и PNU-142 586 се променя при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh клас B). Фармакокинетиката на linezolid при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh клас C) не е проучена.



клас 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 юноши (< 18 години)

Няма достатъчно данни за безопасността и ефективността на linezolid при деца и юноши (< 18 години) и затова приложението на linezolid в тази възрастова група не е препоръчително (вж. раздел 4.2). Необходими са допълнителни проучвания, за да се установят препоръки за безопасна и ефективна дозировка. Проучванията върху фармакокинетиката показват, че след еднократен и многократен прием при деца (1 седмица до 12 години) клирънсът на linezolid (на базата на kg телесно тегло) е по-висок при педиатричните пациенти, отколкото при възрастни, но намалява с увеличаване на възрастта.

При деца от една седмица до 12 години прилагането на 10 mg/kg на всеки 8 часа дневно показва експозиция, подобна на тази, която се постига с 600 mg два пъти дневно при възрастни.

При кърмачета на възраст до една седмица системният клирънс на linezolid (на базата на kg телесно тегло) се повишава бързо през първата седмица от живота. Затова кърмачета, получаващи 10 mg/kg на всеки 8 часа дневно, ще имат най-висока системна експозиция на първия ден от раждането. Въпреки това не се очаква прекомерна кумулация при тази схема на дозиране по време на първата седмица от живота, тъй като клирънсът се повишава бързо през този период.

При юноши (12 до 17 години) фармакокинетиката на linezolid е сходна с тази при възрастни при доза от 600 mg. Затова юноши, приемащи 600 mg на всеки 12 часа дневно, ще имат същата експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, приемащи същата доза.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на linezolid не се променя значително при пациенти в напреднала възраст 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 обаче средният полуживот на linezolid не се различава значително при жени и мъже, не се очаква плазмените концентрации при жените да се повишат значимо над тези с доказана поносимост и, следователно, не е необходимо адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Linezolid намалява фертилитета и репродуктивната способност при мъжки плъхове при нива на експозиция, приблизително равни на тези, очаквани при хора. 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 медираните от linezolid ефекти върху фертилитета. Хипертрофия на надсеменника не е наблюдавана при кучета, третирани в продължение на един месец, въпреки че 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 хора. Същите концентрации на linezolid са показали токсичност върху майката при мишки и свързани с повишена ембрионална смъртност, включително загуба на цялото поколение, наблюдавана на телесната маса на плода и изостряне на нормалната генетична предиспозиция към спонтанни промени в поколението на мишките. При плъхове се отбелязва слаба токсичност при майките при експозиции, по-ниски от очакваните клинични експозиции. Забелязва се лека фетална токсичност



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYVOXID® 2 mg/ml Solution for Infusion

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 дозиране 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 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 последователни инфузии на различни лекарства, системата трябва да се промие преди и след въвеждането на linezolid със съвместим инфузионен разтвор (вж. раздел 6.6).

Известно е, че инфузионният разтвор 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, тъй като 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 за серийни свързвания. Не трябва да се използва останал след употреба разтвор. Да не се свързват частично използвани сакове.

Linezolid инфузионен разтвор 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

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20020808

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

11.10.2002

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

