

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ
ANTIZOLID

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1. Εμπορική Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος

ANTIZOLID

1.2. Σύνθεση

Δραστική ουσία: Linezolid

Έκδοχα: Glucose monohydrate, sodium citrate, citric acid anhydrous, hydrochloric acid, sodium hydroxide, water for injections.

1.3. Φαρμακοτεχνική μορφή

Διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση.

1.4. Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

Σε κάθε 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχονται 2 mg Linezolid (600 mg/ 300 ml).

1.5. Περιγραφή Συσκευασίας

Το προϊόν συσκευάζεται σε γυάλινη ή πλαστική, άχρωμη φιάλη των 300 ml κλεισμένη με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτανόλη. Η φιάλη φέρει ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Κάθε κουτί από χαρτόνι περιέχει 1, 5 ή 10 φιάλες, που συνοδεύονται από 1 οδηγία χρήσης.

1.6. Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Αντιβακτηριδιακά για συστηματική χρήση.

1.7. Υπεύθυνος κυκλοφορίας

VERISFIELD (UK) LTD, 120 East Road, London, N16AA, UK

1.8. Παρασκευαστής

1) RAFARM ΑΕΒΕ, Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 154 51, Αθήνα

2) ΚΟΠΕΡ ΑΕ, Αριστοβούλου 64, Κ. Πετράλωνα, Τηλ. 210 3462108

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

Οι πληροφορίες αυτού του φυλλαδίου αναφέρονται μόνο στο συγκεκριμένο φάρμακο που σας χορήγησε ο γιατρός. Παρακαλούμε διαβάστε τις προσεκτικά. Θα σας δώσουν σημαντικές πληροφορίες αλλά δεν μπορούν να σας τα εξηγήσουν όλα. Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις, ή δεν είστε σίγουροι για κάτι ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2.1. Γενικές Πληροφορίες

Η linezolid είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε νέα τάξη των αντιβιοτικών, τις οξαζολιδινόνες. Έχει in vitro δράση κατά των αερόβιων Gram-θετικών μικροοργανισμών, μερικών Gram – αρνητικών βακτηριδίων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Η linezolid αναστέλλει επιλεκτικά την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηριδίων με μοναδικό μηχανισμό δράσης.

Συγκεκριμένα, δεσμεύεται σε ένα σημείο στο ριβόσωμα του βακτηριδίου (23S της υπομονάδας 50S) και αναστέλλει το σχηματισμό λειτουργικού 70S σύμπλοκου έναρξης, που αποτελεί ουσιαστικό συστατικό της πορείας της μετάφρασης.

Η in vitro μετααντιβιοτική δράση (ΜΑΔ) της linezolid για Staphylococcus aureus ήταν περίπου 2 ώρες. Όταν μετρήθηκε σε πειραματόζωα, η ΜΑΔ ήταν 3,6 και 3,9 ώρες για Staphylococcus aureus και Streptococcus pneumoniae, αντίστοιχα. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα, η φαρμακοδυναμική παράμετρος κλειδί για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος στον οποίο τα επίπεδα της linezolid στο πλάσμα υπερέβαιναν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) για τον λοιμωγόνο οργανισμό. Η linezolid ήταν αποτελεσματική όταν τα επίπεδά της στο πλάσμα υπερέβαιναν την MIC του λοιμωγόνου οργανισμού για τουλάχιστον το 40% του μεσοδιαστήματος χορήγησης.

Όρια ευαισθησίας

- Το γενικό όριο της MIC για την ταυτοποίηση ευαίσθητων προς τη linezolid μικροοργανισμών είναι $\leq 2\text{mg/l}$.
- Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα είδη σταφυλόκοκκου και εντερόκοκκου για τα οποία η MIC της linezolid είναι 4mg/l μπορούν να αντιμετωπισθούν με επιτυχία
- Όλοι οι μικροοργανισμοί για τους οποίους η MIC της linezolid είναι $\geq 8\text{mg/l}$ (δηλαδή $>4\text{mg/l}$) θα πρέπει να θεωρηθούν ανθεκτικοί.

Ευαισθησία

- Η επικρατούσα ανθεκτικότητα μπορεί να ποικίλλει από γεωγραφικής άποψης και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες για ανθεκτικότητα είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Μόνο μικροοργανισμοί σχετικοί με τις δεδομένες κλινικές ενδείξεις παρουσιάζονται πιο κάτω.

Κατηγορία

Ευαίσθητοι οργανισμοί

Gram θετικά αερόβια:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Αρνητικοί στην κοαγκουλάση στρεπτόκοκκοι

Staphylococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας C

Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας G

Gram θετικά αναερόβια:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Είδη Peptostreptococcus

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Είδη Neisseria

Enterobacteriaceae

Είδη Pseudomonas

Έχει αποδειχθεί κλινική αποτελεσματικότητα για ευαίσθητα απομονωθέντα στελέχη σε εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

Αν και η linezolid εμφανίζει κάποια in vitro δραστηριότητα κατά των Legionella, Chlamydia pneumoniae και Mycoplasma pneumoniae, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την τεκμηρίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Ανθεκτικότητα

Διασταυρούμενη αντίσταση

Ο μηχανισμός δράσης της linezolid διαφέρει από εκείνον άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών. Από μελέτες in vitro με κλινικά απομονωθέντα στελέχη (που περιλαμβάνουν σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στην μεθικιλίνη, εντερόκοκκους ανθεκτικούς στην πενικιλίνη και στην ερυθρομυκίνη) προκύπτει ότι η linezolid είναι συνήθως δραστική εναντίον μικροοργανισμών που ανθίστανται σε μία ή σε περισσότερες τάξεις αντιμικροβιακών παραγόντων.

Συχνότητα Ανθεκτικών μεταλλαγμένων

Μεταλλαγμένα ανθεκτικά στην linezolid παρατηρήθηκαν in vitro με συχνότητα 1×10^{-9} μέχρι 1×10^{-11} και σχετίζονται με μεταλλάξεις στο 23S rRNA. Ανθεκτικοί στη linezolid μικροοργανισμοί ανακτήθηκαν από 6 ασθενείς μολυσμένους από E.faecium (τέσσερις ασθενείς έλαβαν 200mg ανά 12ωρο και δύο ασθενείς έλαβαν 600mg ανά 12ώρο) σε κλινικές μελέτες και σε οκτώ ασθενείς με E.faecium και σε έναν ασθενή με E.faecalis που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά

το πρόγραμμα διεύρυνσης της πρόσβασης. Όλοι οι ασθενείς έφεραν προσθετικές ιατρικές συσκευές που δεν είχαν αφαιρεθεί ή αποστήματα που δεν είχαν παροχετευτεί.

2.2. Ενδείξεις

Το Antizolid ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω αναφερόμενων λοιμώξεων που είναι γνωστό ή για τις οποίες υπάρχει υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτηρίδια. Για να προσδιοριστεί αν το Antizolid αποτελεί κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων ή πληροφορίες για την εμφάνιση αντίστασης σε αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταξύ των Gram θετικών βακτηριδίων (βλ. Λήμμα για τους σχετικούς μικροοργανισμούς).

- Νοσοκομειακή πνευμονία
- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (βλ «Κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση και ειδικές προειδοποιήσεις»)

Η θεραπεία με linezolid πρέπει να αρχίζει μόνο σε νοσοκομείο και μετά από συμβουλή κατάλληλου ειδικού γιατρού.

Η συνδυασμένη θεραπεία ενδείκνυται στην περίπτωση που υπάρχει τεκμηρίωση ή υποψία ταυτόχρονης ύπαρξης Gram-αρνητικού παθογόνου (βλ. «Γενικές πληροφορίες»).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με τη σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

2.3. Αντενδείξεις

Ασθενείς με υπερευαισθησία στη linezolid ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η linezolid δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο αναστέλλει τις μονοαμινο-οξειδάσες A ή B (π.χ. φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδη, σελεγιλίνη, μοκλοβεμίδη) ή εντός δύο εβδομάδων από την τελευταία λήψη τέτοιου φαρμάκου.

Εκτός αν διατίθενται κατάλληλα μέσα για συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η linezolid δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με τις ακόλουθες υποκείμενες κλινικές καταστάσεις ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα τα εν συνεχεία αναφερόμενα φάρμακα

- Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, φαιοχρωμοκύτωμα, καρκινοειδές, θυρεοτοξίκωση, διπολική διαταραχή, σχιζομανιοκαταθλιπτική διαταραχή, οξείες καταστάσεις σύγχυσης.
- Ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα εξής φάρμακα: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₁ σεροτονίνης (triptans), συμπαθομιμητικούς παράγοντες με άμεση ή έμμεση δράση (συμπεριλαμβανομένων και των αδρενεργικών βρογχοδιασταλτικών, ψευδοεφεδρίνη, φαινυλοπροπανολαμίνη και προπανολαμίνη), αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (π.χ. επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη), ντοπαμινεργικούς παράγοντες (π.χ. ντοπαμίνη, δοβουταμίνη), πεθιδίνη ή βουσπιρόνη.

Τα στοιχεία σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η linezolid και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα και, επομένως, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά την διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου (βλ. Κύηση και Γαλουχία).

2.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Η linezolid είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (MAOI). Ωστόσο, στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για αντιβακτηριακή θεραπεία, δεν ασκεί αντικαταθλιπτική δράση. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης του φαρμάκου και αναφορικά με την ασφάλεια της linezolid όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις και/ή με συγχωρηγούμενα φάρμακα που θα μπορούσαν να τους θέσουν σε κίνδυνο από αναστολής της MAO. Επομένως, η linezolid δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Αντενδείξεις και Αλληλεπίδρασεις).

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποτραπούν από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (βλ. Αλληλεπιδράσεις).

Μυελοκαταστολή (που περιλαμβάνει αναιμία, λευκοπενία, πανκυττοπενία και θρομβοκυττοπενία) έχει αναφερθεί σε άτομα που λαμβάνουν linezolid. Σε περιπτώσεις όπου η έκβαση είναι γνωστή, όταν διεκόπη η χορήγηση της linezolid, οι αιματολογικές παράμετροι που είχαν επηρεασθεί αυξήθηκαν ως προς τα πριν από τη θεραπεία επίπεδά τους. Ο κίνδυνος για τις επιδράσεις αυτές φαίνεται πως σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θρομβοκυττοπενία μπορεί να παρατηρηθεί με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το αν υποβάλλονται ή όχι σε αιμοκάθαρση. Επομένως, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, κοκκιοκυττοπενία ή θρομβοκυττοπενία, οι οποίοι λαμβάνουν συγχρηγούμενα φάρμακα που θα μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, τον αριθμό ή τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για διάστημα άνω των 10-14 ημερών. Συνιστάται η χορήγηση της linezolid στους ασθενείς αυτούς να γίνεται μόνον όταν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρακολούθηση των επιπέδων της Επιπλέον, συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση της πλήρους αιματολογικής εικόνας (συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων, συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων και λευκοκυτταρικού τύπου) σε ασθενείς που λαμβάνουν linezolid ανεξάρτητα από την αιματολογική τους εικόνα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Οι ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν ασθενείς με αλλοιώσεις διαβητικού ποδιού, κατακλίσεων ή ισχαιμικές αλλοιώσεις, σοβαρά εγκαύματα ή γάγγραινα. Επομένως, η εμπειρία στη χρήση της linezolid στη θεραπεία των καταστάσεων αυτών είναι περιορισμένη.

Η linezolid θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο (βλ. Δοσολογία και τρόπο χορήγησης).

Συνιστάται η χορήγηση της linezolid σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο (βλ. Δοσολογία και τρόπο χορήγησης).

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί με σχεδόν όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της linezolid.

Επομένως, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η διάγνωση αυτή σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια μετά τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιβακτηριακού παράγοντα. Σε περίπτωση υποψίας ή αποδεδειγμένης κολίτιδας που σχετίζεται με τη χορήγηση αντιβιοτικού, μπορεί να απαιτηθεί η διακοπή της θεραπείας με linezolid και η εφαρμογή κατάλληλων μέτρων αντιμετώπισης.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με linezolid στη φυσιολογική χλωρίδα δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, περίπου το 3% των ασθενών που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση της linezolid εμφανίζουν σχετιζόμενη με το φάρμακο μονιλίαση κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί επιμόλυνση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της linezolid όταν χορηγηθεί για διαστήματα μακρύτερα των 28 ημερών δεν έχουν αξιολογηθεί. Η linezolid μειώνει με αναστρέψιμο τρόπο τη γονιμότητα και προκάλεσε μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος σε ενήλικες αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με εκείνα που αναμένονται στον άνθρωπο. Η πιθανή επίδραση της linezolid στο αναπαραγωγικό σύστημα του ανδρός δεν είναι γνωστή.

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

2.4.3 Κύηση και Γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της linezolid σε έγκυες γυναίκες. Από τις μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτουν επιδράσεις στην αναπαραγωγή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

Η linezolid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν υπάρχει σαφής ανάγκη, δηλαδή μόνον όταν τα ενδεχόμενα οφέλη υπερκαλύπτουν τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Οι μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η linezolid μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα, επομένως ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

2.4.4 Παιδιά

Βλέπε «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης».

2.4.5 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο της ζάλης όταν λαμβάνουν το Antizolid και θα πρέπει να τους δοθεί η συμβουλή να μην οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που αισθανθούν ζάλη.

2.4.6 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Κάθε ml του διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50,24 mg (δηλαδή 15,072 g/300 ml) γλυκόζης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή άλλες παθήσεις που σχετίζονται με μη ανεκτικότητα στη γλυκόζη. Κάθε ml περιέχει επίσης 1,64 mg (492 mg/300 ml) νατρίου.

2.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Η linezolid είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (MAOI). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα και σχετικά με την ασφάλεια της linezolid όταν χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενα φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να τους θέσουν σε κίνδυνο λόγω αναστολής της MAO.

Επομένως, η linezolid δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν είναι δυνατή η στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Αντενδείξεις).

Σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, η linezolid επέτεινε τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση που προκλήθηκαν από ψευδοεφεδρίνη και υδροχλωρική φαινυλοπροπανολαμίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της linezolid με ψευδοεφεδρίνη ή φαινυλοπροπανολαμίνη προκάλεσε μέση αύξηση της συστολικής πίεσης της τάξης των 30-40 mm Hg, σε σύγκριση με 11-15 mm Hg με linezolid μόνη, 14-18 mm Hg με ψευδοεφεδρίνη ή φαινυλοπροπανολαμίνη μόνη και 8-11 mm Hg με εικονικό φάρμακο. Παρόμοιες μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σε υπερτασικά άτομα. Συνιστάται οι δόσεις φαρμάκων με αγγειοσπαστική δράση, συμπεριλαμβανομένων και των ντοπαμινεργικών παραγόντων, να ρυθμίζονται προσεκτικά για την επίτευξη της επιθυμητής ανταπόκρισης όταν συγχωρηγούνται με τη linezolid.

Η πιθανή φαρμακευτική αλληλεπίδραση με δεξτρομεθορφάνη μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στα άτομα αυτά χορηγήθηκε δεξτρομεθορφάνη (δύο δόσεις των 20mg σε μεσοδιάστημα 4 ωρών) με ή χωρίς linezolid. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση συνδρόμου σεροτονίνης (π.χ. σύγχυση, παραλήρημα, νευρικότητα, τρόμος, ερυθρίαση, διαφόρηση και υπερπυρεξία) σε φυσιολογικά άτομα που έλαβαν linezolid και δεξτρομεθορφάνη.

Καμία σημαντική ανταπόκριση στην αύξηση της πίεσης δεν παρατηρήθηκε σε άτομα που έλαβαν μαζί linezolid και λιγότερο από 100mg τυραμίνη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι απαιτείται μόνο αποφυγή της πρόσληψης υπερβολικών ποσοτήτων τροφής και ποτών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (π.χ. τυρί, εκχυλίσματα μαγιάς, μη απεσταγμένα οινοπνευματώδη ποτά και προϊόντα ζύμωσης σόγιας όπως σάλτσα σόγιας).

Η linezolid δεν μεταβολίζεται σε ανιχνεύσιμο βαθμό από το ενζυματικό σύστημα του κυττοχρώματος P450 (CYP) και δεν αναστέλλει τις δράσεις κλινικά σημαντικών ανθρωπίνων

ισομορφών CYP (1A2, 2C9,2C19,2D6,2E1,3A4). Ομοίως, η linezolid δεν επάγει τα ισοένζυμα P450 σε αρουραίους. Επομένως, δεν αναμένεται καμία φαρμακευτική, από το CYP450 προκαλούμενη αλληλεπίδραση με τη linezolid.

Όταν προσετέθη βαρφαρίνη στη θεραπεία με linezolid σε σταθερή κατάσταση, παρατηρήθηκε 10% μείωση στη μέση μέγιστη INR κατά τη συγχορήγηση με 5% μείωση στην AUC INR. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία από ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη και linezolid για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας, αν υπάρχει, των ευρημάτων αυτών.

2.6. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Antizolid διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή κοκκία για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική θεραπεία.

Οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία από την παρεντερική οδό μπορεί να συνεχίσουν με οποιαδήποτε από τις από του στόματος χορηγούμενες μορφές όταν ενδείκνυται κλινικά. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα της linezolid από το στόμα είναι περίπου 100%.

Συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια για ενήλικες:

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο, το σημείο λοίμωξης και τη βαρύτητα της, καθώς και από την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Οι παρακάτω συστάσεις για τη διάρκεια θεραπείας απεικονίζουν εκείνες που εφαρμόστηκαν στις κλινικές μελέτες.

Θεραπευτικά σχήματα μικρότερης διάρκειας μπορεί να θεωρηθούν κατάλληλα για ορισμένα είδη λοιμώξεων, ωστόσο δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Μέχρι σήμερα, η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 28 ημέρες (βλ. Προφυλάξεις/προειδοποιήσεις).

Καμία αύξηση στη συνιστώμενη δοσολογία ή στη διάρκεια της θεραπείας δεν απαιτείται για λοιμώξεις που σχετίζονται με ταυτόχρονη βακτηριαιμία.

Η συνιστώμενη δοσολογία για το διάλυμα για έγχυση καθώς και για τα δισκία/κοκκία για πόσιμο εναιώρημα είναι πανομοιότυπη ως εξής:

Λοιμώξεις	Δοσολογία	Διάρκεια Θεραπείας
Νοσοκομειακή πνευμονία	600mg δύο φορές ημερησίως	10-14 Συνεχόμενες Ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας		
Επιλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και Μαλακών μοριών		

Παιδιά: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της linezolid σε παιδιά και εφήβους (<18ετών) ώστε να διατυπωθούν συστάσεις δοσολογίας. Επομένως, μέχρις ότου αποκτηθούν επιπλέον στοιχεία, η χρήση της linezolid σ' αυτήν την ομάδα ηλικίας δεν συνιστάται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας (βλ. Λημμα Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. Κάθαρση κρεατινίνης <30ml/λεπτό):

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας. Λόγω της άγνωστης σημασίας της υψηλότερης έκθεσης (μέχρι το 10πλάσιο) στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της linezolid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η linezolid θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο.

Δεδομένου ότι περίπου το 30% της δόσης της linezolid απομακρύνεται κατά τη διάρκεια 3 ωρών αιμοκάθαρση, η linezolid θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους θεραπεία. Οι κυριότεροι μεταβολίτες της linezolid

απομακρύνονται κατά έναν ορισμένο βαθμό με αιμοκάθαρση, ωστόσο οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών αυτών εξακολουθούν να είναι σημαντικά υψηλότερες μετά από κάθαρση, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Η linezolid θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση της linezolid σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση (CAPD) ή σε εναλλακτικές θεραπείες για νεφρική ανεπάρκεια (εκτός από την αιμοδιύλιση).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας. Ωστόσο, υπάρχουν μόνο περιορισμένα κλινικά στοιχεία και συνίσταται η χρήση της linezolid μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο (βλ. Λήμμα Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

Τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία του linezolid πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως.

Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με συνεχή έγχυση για μια περίοδο 30 με 120 λεπτών.

2.7. Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ωστόσο, οι εξής πληροφορίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες:

Συνίσταται υποστηρικτική θεραπεία καθώς και συντήρηση της σπειραματικής διήθησης. Περίπου το 30% της δόσης της linezolid απομακρύνεται κατά την 3 ωρών διάρκεια αιμοκάθαρσης, ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία για την απομάκρυνση της linezolid με περιτοναϊκή διύλιση ή με αιμοδιήθηση. Οι δύο κυριότεροι μεταβολίτες της linezolid απομακρύνονται επίσης σε έναν ορισμένο βαθμό με την αιμοκάθαρση.

Οι ενδείξεις τοξικότητας σε αρουραίους μετά από δόσεις linezolid 3000mg/kg ημερησίως ήταν μειωμένη δραστηριότητα και αταξία, ενώ οι σκύλοι που έλαβαν 2000mg/kg ημερησίως εμφάνισαν έμετο και τρόμο.

2.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες που παρέχονται βασίζονται σε στοιχεία που προκύπτουν από κλινικές μελέτες σε πάνω από 2.000 ασθενείς που έλαβαν linezolid στις συνιστώμενες δόσεις για διάστημα μέχρι και 28 ημερών.

Περίπου το 22% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν κεφαλαλγία (2,1%), διάρροια (4,2%), ναυτία (3,3%) και μονιλίαση (ειδικά στοματική [0,8%] και κολπική [1,1%] μονιλίαση, βλ. πίνακα πιο κάτω).

Οι συχνότερα αναφερόμενες σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία και έμετος. Περίπου το 3% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία επειδή εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται σε συχνότητα $\geq 0,1\%$

Γενικώς του σώματος

Συνήθειες:

Κεφαλαλγία, μονιλίαση (ειδικά στοματική και κολπική μονιλίαση)
ή μυκητιασικές λοιμώξεις

Ασυνήθειες:	Εντοπισμένο ή γενικευμένο κοιλιακό άλγος, ρίγη, κόπωση, πυρετός, πόνος στο σημείο ένεσης, φλεβίτιδα / θρομβοφλεβίτιδα, εντοπισμένο άλγος
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	(συχνότητα όπως αναφέρθηκε από τον κλινικό)
Ασυνήθειες:	Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής	
Συνήθειες:	Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις ηπατικές δοκιμασίες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ασυνήθειες:	Ζάλη, υπαισθησία, αϋπνία, παραισθήσεις
Ειδικές αισθήσεις	
Συνήθειες:	Αλλαγή γεύσης (μεταλλική γεύση)
Ασυνήθειες:	Θάμβος στην όραση, εμβοές
Καρδιαγγειακές διαταραχές	
Ασυνήθειες:	Υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συνήθειες:	Διάρροια, ναυτία, έμετος Δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, δυσπεψία, γαστρίτιδα, γλωσσίτιδα, αυξημένη δίψα, ασχημάτιστα κόπρανα παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα, δυσχρωμασία ή αλλοιώσεις της γλώσσας
Ασυνήθειες:	
Δερματικές διαταραχές	
Ασυνήθειες:	Δερματίτιδα, εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος	
Ασυνήθειες:	Αιδοιοκολπικές αλλοιώσεις, πολυουρία, κολπίτιδα
Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα (σύμφωνα με ορισμούς που εφαρμόζονται στις κλινικές μελέτες) που παρατηρούνται με συχνότητα $\geq 0,1\%$	
<u>Βιοχημικά Ευρήματα</u>	
Συνήθη:	Αύξηση στις AST, ALT, LDH, αλκαλική φωσφατάση, ουρία, κρεατίνη, λιπαση, αμυλάση ή μεταγευματική γλυκόζη. Μείωση στις ολικές πρωτεΐνες, αλβουμίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Αύξηση ή μείωση στο κάλιο ή στα διττανθρακικά. Αύξηση στην ολική χολυρυθρίνη, κρεατινίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης. Αύξηση ή μείωση στα χλωριούχα
Ασυνήθη:	
<u>Αιματολογικά ευρήματα</u>	
Συνήθη:	Αύξηση στα ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα . Μείωση στην αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη ή αριθμό ερυθροκυττάρων Αύξηση ή μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων ή λευκοκυττάρων

Ασυνήθη:	Αύξηση στον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων. Μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων
Συνηθείς:	
Ασυνήθεις:	
Συνηθείς:	
Ασυνήθεις:	
Συνηθείς:	
Ασυνήθεις:	

Οι εξής ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη linezolid θεωρήθηκαν σοβαρές σε μεμονωμένες περιπτώσεις: εντοπισμένο κοιλιακό άλγος, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, υπέρταση, παγκρεατίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, αναφέρθηκε ένα μόνο περιστατικό αρρυθμίας (ταχυκαρδίας), ως σχετιζόμενο με το φάρμακο. Αναφέρθηκαν σπασμοί σε 1 ασθενείς από τους οποίους κανένας δεν θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με το φάρμακο.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά: Υπήρξαν αναφορές αναιμίας, λευκοπενίας, ουδετεροπενίας, θρομβοκυττοπενίας και πανκυττοπενίας (βλ. λημμα Προφυλάξεις/προειδοποιήσεις).

2.9. Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψατε κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εκ τούτων, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά την θεραπεία.

2.10. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Το φάρμακο διατηρείται 36 μήνες φυλασσόμενο στη συσκευασία εμπορίου σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Η ημερομηνία λήξεως αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιείτε.

2.11. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C), προστατευμένο από το φως και μακριά από τα παιδιά.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793-777

2.12. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια

άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.

- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλεια σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

Τηλ. κέντρου δηλητηριάσεων: 210-7793777