

✓ 325/9141

LPD Title : Linezolid
LPD Date: December 16, 2014
Country: Vietnam
Reference CDS :-742 Reference CDS Date: July 24, 2008
Reference UK SPC date: November 2014
Reference USPI date: November 2014



ZYVOX®

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

Hãy thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào.

Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

MLC

1. TÊN SẢN PHẨM

ZYVOX®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Mỗi mL chứa 2 mg linezolid.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch truyền

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Linezolid được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn sau đây bao gồm cả các trường hợp có nghi ngờ hoặc đã xác định có nhiễm khuẩn huyết đồng thời, do các chủng vi khuẩn hiếu khí hoặc kỵ khí Gram (+) nhạy cảm gây ra. Điều trị phổi hợp có thể được chỉ định trên lâm sàng trong trường hợp vi khuẩn gây bệnh bao gồm cả các chủng vi khuẩn Gram (-).

Linezolid chỉ có tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+). Linezolid không có hoạt tính trên các chủng vi khuẩn gây bệnh Gram (-). Cần sử dụng liệu pháp có tác dụng đặc hiệu trên các vi khuẩn Gram (-) trong trường hợp đã xác định hoặc nghi ngờ nhiễm đồng thời vi khuẩn Gram (-) (xem mục 4.4 và 5.1).

- Viêm phổi bệnh viện
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm nặng có biến chứng

LPD Title : Linezolid

LPD Date: December 16, 2014

Country: Vietnam

Reference CDS :-742

Reference CDS Date: July 24, 2008

Reference UK SPC date: November 2014

Reference USPI date: November 2014

- Nhiễm khuẩn gây bởi *Enterococcus faecium* đã kháng vancomycin , bao gồm cả những trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời.

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

Bảng 1. Liều khuyến cáo cho người lớn và thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên)

Chỉ định	Liều dùng và đường dùng	Thời gian điều trị khuyến cáo (số ngày dùng liên tục)
Viêm phổi bệnh viện, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời	600 mg truyền tĩnh mạch cách 12 giờ một lần	10 đến 14 ngày
Viêm phổi mắc phải từ cộng đồng, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời		
Các nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời		
Nhiễm khuẩn <i>Enterococcus faecium</i> kháng Vancomycin bao gồm cả những trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời	600 mg truyền tĩnh mạch cách 12 giờ một lần	14 đến 28 ngày

Bảng 2. Liều dùng được khuyến cáo cho trẻ em (từ lúc mới sinh cho đến 11 tuổi)

Chỉ định	Liều và đường dùng	Thời gian điều trị khuyến cáo (số ngày dùng liên tiếp)
Viêm phổi bệnh viện, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời	10 mg/kg truyền tĩnh mạch 8 giờ một lần	10 đến 14 ngày
Viêm phổi mắc phải từ cộng đồng, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời		
Các nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời		
Nhiễm khuẩn <i>Enterococcus faecium</i> kháng Vancomycin bao gồm cả những trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời	10 mg/kg truyền tĩnh mạch 8 giờ một lần	14 đến 28 ngày

Trẻ đẻ non

Trẻ đẻ non dưới 7 ngày tuổi (tuổi thai dưới 34 tuần) có độ thanh thải toàn thân của linezolid thấp hơn và giá trị diện tích dưới đường cong AUC lớn hơn so với nhiều trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ sơ sinh lớn hơn. Ở ngày tuổi thứ 7, độ thanh thải của linezolid và giá trị AUC tương tự như với trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ sơ sinh lớn hơn.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không cần hiệu chỉnh liều (xem mục 5.2).

Bệnh nhân suy thận nặng (VD: độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút): Không cần hiệu chỉnh liều. Do ảnh hưởng trên lâm sàng khi tiếp xúc với hai dẫn chất chuyển hóa chính của linezolid ở nồng độ cao (đến 10 lần) trên bệnh nhân suy thận nặng vẫn chưa được xác định, vì vậy nên thận trọng khi sử dụng linezolid cho những bệnh nhân này và chỉ sử dụng khi lợi ích mong đợi vượt trội hơn các nguy cơ về mặt lý thuyết.

Đối với bệnh nhân thẩm phân máu, nên dùng linezolid sau khi thẩm phân vì có khoảng 30% liều linezolid bị thải trừ trong vòng 3 giờ thẩm phân. Các chất chuyển hóa chính của linezolid bị thải trừ một phần trong quá trình thẩm phân nhưng nồng độ các chất chuyển hóa này vẫn còn tương đối cao sau quá trình thẩm phân so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc bệnh nhân suy thận ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Do vậy, nên thận trọng khi sử dụng linezolid cho các bệnh nhân suy thận nặng đang thẩm phân máu và chỉ sử dụng khi lợi ích mong đợi vượt trội hơn các nguy cơ về mặt lý thuyết.

Cho đến nay, chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng linezolid cho các bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD) hoặc các phương pháp điều trị thay thế trong trường hợp suy thận (ngoài thẩm phân máu).

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Không cần hiệu chỉnh liều. Tuy nhiên, các dữ liệu lâm sàng hiện còn hạn chế và linezolid được khuyến cáo chỉ nên sử dụng cho những bệnh nhân này khi lợi ích mong đợi vượt trội hơn nguy cơ về mặt lý thuyết (xem mục 5.2).

Linezolid đường truyền tĩnh mạch

Linezolid truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút. **Không sử dụng túi truyền tĩnh mạch kết nối với các túi/chai truyền tĩnh mạch khác.** Không thêm các chất khác vào dung dịch truyền tĩnh mạch. Nếu linezolid truyền tĩnh mạch được dùng đồng thời với thuốc khác, các thuốc nên được dùng riêng rẽ, phù hợp với liều được khuyến cáo và đường dùng của mỗi thuốc.

Linezolid truyền tĩnh mạch có thể tương kỵ vật lý với các thuốc dưới đây khi dùng đồng thời qua bộ truyền chữ Y: amphotericin B, chlorpromazin HCl, diazepam, pentamidin isethionat, natri phenytoin, erythromycin lactobionat và trimethoprim-sulfamethoxazol.

Linezolid truyền tĩnh mạch tương kỵ về mặt hóa học khi kết hợp với ceftriaxon natri.

Các dịch truyền tương hợp:

Dịch truyền dextrose 5%

Dịch truyền natri clorid 0,9%

Dịch truyền Ringer Lactat

4.3. Chống chỉ định

Mẫn cảm với linezolid hoặc bất cứ thành phần nào của tá dược được liệt kê trong mục 6.1.

Không sử dụng linezolid cho các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase A hoặc B (ví dụ: phenelzin, isocarboxazid, selegiline, moclobemide) hoặc đã dùng một trong các thuốc này trong vòng 2 tuần trước khi dùng linezolid.

Trừ khi có phương tiện để theo dõi và giám sát chặt chẽ huyết áp, không dùng linezolid cho các bệnh nhân có những bệnh cảnh nền hoặc đang điều trị với các thuốc dùng đồng thời sau đây:

- Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được, các bệnh nhân có u tể bào ưa crôm, ung thư, nhiễm độc do tuyến giáp, trầm cảm lưỡng cực, bệnh tâm thần phân liệt, trạng thái lú lẫn cấp tính.

- Bệnh nhân đang dùng bất cứ thuốc nào sau đây: các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (xem mục 4.4), các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc kháng thụ thể serotonin 5-HT₁ (các triptan), các thuốc cường giao cảm trực tiếp hoặc gián tiếp (bao gồm các thuốc giãn phế quản tác động lên hệ giao cảm, pseudoephedrin và phenylpropanolamin), các thuốc co mạch (ví dụ: epinephrin, norepinephrin), các thuốc có tác dụng tương tự dopamin (ví dụ dopamin, dobutamin), pethidin hoặc buspiron.

Các dữ liệu nghiên cứu trên động vật cho thấy linezolid và các chất chuyển hóa của nó có thể chuyển vào sữa mẹ và vì thế nên dùng việc cho bú sữa mẹ trước và trong khi dùng thuốc (xem mục 4.6).

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Ức chế tủy xương

Ức chế tủy xương (bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu và giảm tiểu cầu) đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng linezolid. Trong những trường hợp đã được biết, sau khi linezolid được ngưng sử dụng, các chỉ số huyết học bị ảnh hưởng đã được tăng lên trở về các mức trước khi điều trị. Nguy cơ xảy ra những tác động này có khả năng liên quan đến thời gian điều trị. Bệnh nhân lớn tuổi được điều trị bằng linezolid có thể có nguy cơ bị các bệnh rối loạn tạo máu cao hơn bệnh nhân trẻ. Giảm tiểu cầu có thể xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng, dù có được hay không được thẩm tách máu. Vì thế, nên giám sát chặt chẽ công thức máu trên những bệnh nhân: đã sẵn bị thiếu máu, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm tiểu cầu; đang dùng đồng thời các thuốc có thể gây giảm hemoglobin, giảm số lượng tế bào máu hoặc giảm chức năng hay số lượng tiểu cầu; bị suy giảm chức năng thận nặng; dùng linezolid nhiều hơn 10-14

ngày. Chỉ nên dùng linezolid cho những bệnh nhân trên nếu có thể giám sát chặt chẽ nồng độ hemoglobin, số lượng tế bào máu và tiểu cầu.

Nếu có sự ức chế tủy xương đáng kể xảy ra khi điều trị bằng linezolid, nên ngưng dùng trừ những trường hợp thật sự cần thiết phải tiếp tục điều trị, và trong những trường hợp đó, cần thực hiện giám sát chặt chẽ công thức máu và có chiến lược quản lý ca bệnh hợp lý.

Ngoài ra, xét nghiệm công thức máu đầy đủ (bao gồm nồng độ hemoglobin, tiểu cầu, số lượng bạch cầu tổng và từng loại bạch cầu) nên được theo dõi hàng tuần ở những bệnh nhân dùng linezolid bất kể công thức máu ban đầu là bao nhiêu.

Ở những nghiên cứu sử dụng thuốc nhân đạo, tỉ lệ mắc mới các trường hợp thiếu máu nghiêm trọng cao hơn ở những bệnh nhân dùng linezolid vượt quá thời gian khuyến cáo tối đa 28 ngày. Các bệnh nhân này hầu như cần phải truyền máu. Các trường hợp thiếu máu cần phải truyền máu cũng đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành, với phần lớn các trường hợp xảy ra ở bệnh nhân sử dụng linezolid nhiều hơn 28 ngày.

Đã có những trường hợp thiếu máu hồng cầu to được báo cáo sau khi thuốc lưu hành. Ở những trường hợp biết rõ thời điểm bắt đầu có triệu chứng, đa số bệnh nhân đã dùng linezolid nhiều hơn 28 ngày. Đa số bệnh nhân hồi phục hoàn toàn hoặc một phần sau khi ngưng dùng linezolid dù có được điều trị thiếu máu hay không.

Chênh lệch về tỉ lệ tử vong trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram (+) liên quan đến việc đặt ống thông

Tỉ lệ tử vong cao hơn đã được thấy trên bệnh nhân điều trị bằng linezolid, so với vancomycin/dicloxacillin/oxacillin, trong một nghiên cứu nhân mô trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có đặt ống thông nội mạch [78/363 (21,5%) so với 58/363 (16,0%)]. Yếu tố chính ảnh hưởng đến tỉ lệ tử vong là tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram (+) từ ban đầu. Tỉ lệ tử vong tương tự nhau ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn chỉ do vi khuẩn Gram (+) (tỉ số chênh 0,96; khoảng tin cậy 95%: 0,58-1,59) nhưng cao hơn đáng kể ($p=0,0162$) ở nhánh linezolid với những bệnh nhân có hoặc không nhiễm các vi khuẩn gây bệnh khác lúc ban đầu (tỉ số chênh 2,48; khoảng tin cậy 95%: 1,38-4,46). Chênh lệch lớn nhất xảy ra trong khi điều trị và sau khi ngưng dùng thuốc 7 ngày. Ở nhánh linezolid có nhiều bệnh nhân nhiễm vi khuẩn Gram (-) hơn trong khi nghiên cứu và có nhiều ca tử vong do nhiễm vi khuẩn Gram (-) và nhiễm đa khuẩn hơn. Vì thế, đối với nhiễm khuẩn da và mô mềm biến chứng, chỉ nên dùng linezolid cho bệnh nhân đã xác định được hoặc có khả năng nhiễm đồng thời vi khuẩn Gram (-) nếu không có lựa chọn điều trị thay thế nào khác (xem mục 4.1). Trong những trường hợp đó, cần khởi đầu điều trị đồng thời với thuốc kháng vi khuẩn Gram (-).

Tiêu chảy và viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh

Viêm đại tràng giả mạc đã được ghi nhận với hầu hết các loại thuốc kháng sinh, bao gồm cả linezolid. Vì thế, cần thiết phải xem xét chẩn đoán này ở bệnh nhân có tiêu chảy sau khi dùng bất kỳ thuốc kháng sinh nào. Trong trường hợp nghi ngờ hoặc chắc chắn viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh, cần ngưng dùng linezolid. Cần xây dựng những biện pháp quản lý phù hợp với ca bệnh.

Tiêu chảy liên quan đến thuốc kháng sinh và viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh, bao gồm viêm đại tràng giả mạc và tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD), đã được ghi nhận khi sử dụng hầu hết các loại thuốc kháng sinh, bao gồm cả linezolid, và có thể dao động từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Vì thế, cần thiết phải xem xét chẩn đoán này ở bệnh nhân có tiêu chảy nặng trong và sau khi dùng linezolid. Trong trường hợp nghi vấn hoặc chắc chắn tiêu chảy liên quan đến thuốc kháng sinh hoặc viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh, cần dừng ngay các thuốc kháng sinh, bao gồm cả linezolid, và bắt đầu thực hiện ngay những biện pháp điều trị phù hợp. Chống chỉ định các thuốc ức chế nhu động ruột trong trường hợp này.

Nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic đã được báo cáo khi sử dụng linezolid. Bệnh nhân có những triệu chứng và dấu hiệu nhiễm acid chuyển hóa bao gồm buồn nôn và nôn nhiều lần, đau bụng, nồng độ bicarbonat thấp, tăng thông khí trong khi dùng linezolid cần được xử lý y tế ngay lập tức. Nếu xảy ra nhiễm acid lactic, cần cân nhắc lợi ích có vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng hay không trước khi quyết định tiếp tục sử dụng linezolid.

Suy chức năng ty thể

Linezolid ức chế việc tổng hợp các protein của ty thể. Các biến cố bất lợi, ví dụ như nhiễm acid lactic, thiếu máu và bệnh thần kinh (rối loạn thần kinh thị giác và thần kinh ngoại biên), có thể xảy ra do sự ức chế này; những biến cố này thường phổ biến hơn nếu sử dụng thuốc nhiều hơn 28 ngày.

Hội chứng serotonin

Báo cáo tự phát về hội chứng serotonin xảy ra khi dùng đồng thời linezolid với các thuốc có liên quan đến serotonin (serotonergic), bao gồm các thuốc chống trầm cảm, ví dụ như các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) đã được báo cáo. Vì thế chống chỉ định việc sử dụng đồng thời linezolid và các thuốc serotonergic (xem mục 4.3) trừ khi việc dùng đồng thời linezolid và các thuốc serotonergic là thật cần thiết. Trong những trường hợp đó, bệnh nhân cần được theo dõi kỹ các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng serotonin, ví dụ như rối loạn nhận thức, sốt cao, tăng phản xạ hoặc mất khả năng phối hợp. Nếu các dấu hiệu hay triệu chứng này xảy ra, bác sĩ cần xem xét dừng một trong hai hoặc cả hai loại thuốc; nếu ngưng dùng các thuốc serotonergic, có thể xảy ra các triệu chứng do việc ngừng thuốc.

Rối loạn thần kinh ngoại vi và thần kinh thị giác

Rối loạn thần kinh ngoại vi, cũng như rối loạn thần kinh thị giác và viêm thần kinh thị giác đôi khi dẫn đến suy giảm thị lực, đã được ghi nhận trên các bệnh nhân dùng Zyvox, chủ yếu thấy trên các bệnh nhân dùng thuốc dài hơn thời gian khuyến cáo tối đa 28 ngày.

Tất cả bệnh nhân cần được khuyên phải báo cáo các triệu chứng suy giảm thị lực, như thay đổi thị lực, những thay đổi về khả năng nhìn màu sắc, nhìn mờ hoặc vùng khuyết trong thị trường. Trong những trường hợp đó, cần có đánh giá ngay lập tức và nếu cần thiết thì chuyển bệnh nhân đến bác sĩ chuyên nhãn khoa. Nếu bệnh nhân đã sử dụng Zyvox lâu hơn thời gian khuyến cáo 28 ngày, cần giám sát chức năng thị giác của họ thường xuyên.

Nếu xuất hiện các bệnh rối loạn thần kinh ngoại biên và thần kinh thị giác, cần cân nhắc lợi ích có vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng hay không trước khi quyết định tiếp tục sử dụng Zyvox.

Nguy cơ rối loạn thần kinh có thể tăng lên khi linezolid được sử dụng ở những bệnh nhân đang dùng hoặc vừa mới sử dụng thuốc kháng vi khuẩn mycobacteria để điều trị lao.

Co giật

Các trường hợp co giật đã được báo cáo xảy ra trên các bệnh nhân điều trị bằng Zyvox. Hầu hết các trường hợp này đều có ghi nhận có tiền sử động kinh hoặc có các yếu tố nguy cơ gây động kinh. Bệnh nhân cần được khuyến khích phải thông báo cho bác sĩ của mình nếu họ có tiền sử động kinh.

Các chất ức chế monoamin oxidase

Linezolid là chất ức chế không chọn lọc monoamin oxidase (MAOI) có hồi phục; tuy nhiên, ở liều lượng sử dụng để điều trị kháng sinh, nó không gây ra tác dụng chống ức chế. Có rất ít dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc và về độ an toàn của linezolid khi sử dụng ở bệnh nhân có bệnh nền và/ hoặc có dùng thuốc đồng thời các thuốc có thể gây ra nguy cơ do việc ức chế monoamine oxidase (MAO). Vì vậy, không nên dùng linezolid trong những trường hợp này trừ khi có thể theo dõi và giám sát chặt chẽ người dùng thuốc (xem mục 4.3 và 4.5).

Sử dụng với thực phẩm có nhiều tyramin

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không sử dụng lượng lớn thực phẩm có nhiều tyramin (xem mục 4.5).

Bội nhiễm

Tác động của linezolid lên các vi khuẩn có lợi chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng.

Việc sử dụng các thuốc kháng sinh đôi khi gây ra sự phát triển quá mức của các loài vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc. Ví dụ : Khoảng 3% bệnh nhân sử dụng các liều linezolid được khuyến cáo có bị nhiễm nấm candida liên quan đến thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng. Nếu bị bội nhiễm trong khi điều trị, cần có các biện pháp điều trị phù hợp.

Các nhóm quần thể đặc biệt

Linezolid cần được sử dụng đặc biệt cẩn trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng và chỉ khi lợi ích dự kiến là vượt trội so với nguy cơ có thể gặp (xem mục 4.2 và 5.2).

Chỉ nên dùng linezolid cho bệnh nhân suy gan nặng khi lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ có thể gặp (xem mục 4.2 và 5.2).

Suy giảm khả năng thụ thai

Linezolid có thể làm giảm khả năng thụ thai và gây ra hình thái tinh trùng bất thường ở chuột đực trưởng thành ở mức độ phơi nhiễm gần bằng với mức dự kiến ở người và tác động này là có thể phục hồi; khả năng ảnh hưởng của linezolid lên hệ sinh dục nam ở người chưa được biết (xem mục 5.3).

Các thử nghiệm lâm sàng

Độ an toàn và hiệu quả của linezolid khi sử dụng trong thời gian dài hơn 28 ngày chưa được xác định.

Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng không bao gồm những bệnh nhân có tổn thương chân do tiểu đường, tổn thương do tư thế nằm hoặc do thiếu máu cục bộ, bị bỏng nặng hoặc hoại tử nặng. Vì thế, kinh nghiệm sử dụng linezolid để điều trị những trường hợp này còn hạn chế.

Tá dược

Mỗi ml dung dịch chứa 45,7mg (nghĩa là 13,7g/300ml) glucose. Điều này cần được lưu ý cho bệnh nhân tiểu đường hoặc có các bệnh khác liên quan đến không dung nạp được glucose. Mỗi ml dung dịch có chứa 0,38mg (114mg/300ml) natri. Lượng natri này cần được chú ý đối với bệnh nhân đang phải kiểm soát lượng natri trong chế độ ăn.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Chất ức chế monoamin oxidase

Linezolid là chất ức chế không chọn lọc monoamin oxidase (MAOI) có hồi phục. Có rất ít dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc và về độ an toàn của linezolid khi sử dụng ở bệnh nhân có dùng đồng thời các thuốc có thể gây ra nguy cơ từ việc ức chế monoamin oxidase (MAO). Vì vậy, không nên dùng linezolid trong những trường hợp này trừ khi có thể theo dõi và giám sát chặt chẽ người dùng thuốc (xem mục 4.3 và 4.4).

Khả năng tương tác thuốc gây tăng huyết áp

Ở những tình nguyện viên khoẻ mạnh có huyết áp bình thường, linezolid thúc đẩy việc tăng huyết áp gây ra bởi pseudoephedrin hoặc phenylpropanolamin hydrochlorid. Khi linezolid được dùng cùng với pseudoephedrin hoặc phenylpropanolamin, việc này dẫn đến mức tăng trung bình huyết áp tâm thu theo thứ tự là 30-40 mmHg, so với mức tăng 11-15 mmHg nếu chỉ dùng linezolid, 14-18 mmHg với một trong hai thuốc pseudoephedrin hoặc phenylpropanolamin và 8-11 mmHg với giả dược. Nghiên cứu tương tự ở đối tượng huyết áp cao chưa được thực hiện. Cần cẩn thận lượng giá liều lượng của các thuốc có tác động co mạch, bao gồm các thuốc có liên quan đến dopamin, để đạt được đáp ứng mong muốn khi dùng đồng thời với linezolid.

Khả năng tương tác với serotonin

Khả năng tương tác thuốc với dextromethorphan được nghiên cứu trên tình nguyện viên khoẻ mạnh. Những đối tượng này được sử dụng dextromethorphan (hai liều 20mg cách nhau 4 giờ) kèm theo hoặc không kèm linezolid. Không có triệu chứng nào của hội chứng serotonin (lú lẫn, mê sảng, bồn chồn, run rẩy, ửng đỏ, toát mồ hôi, sốt cao) quan sát được ở những đối tượng bình thường dùng linezolid và dextromethorphan.

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành: có một báo cáo về một bệnh nhân có bị tác động giống hội chứng serotonin khi dùng linezolid và dextromethorphan và đã hồi phục sau khi ngưng sử dụng cả hai thuốc đó.

Khi sử dụng linezolid trên lâm sàng cùng với các thuốc liên quan đến serotonin, bao gồm các thuốc chống trầm cảm, ví dụ như các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc

(SSRI), đã có những ca bị hội chứng serotonin được báo cáo. Vì vậy, tuy việc dùng đồng thời là bị chống chỉ định (xem mục 4.3), việc quản lý các bệnh nhân được điều trị với linezolid và các thuốc serotonergic là thiết yếu, như đã mô tả trong mục 4.4.

Sử dụng cùng với các thực phẩm giàu tyramin

Không có đáp ứng làm tăng huyết áp đáng kể nào quan sát được ở những đối tượng dùng linezolid cùng với tyramin dưới 100 mg. Điều này cho thấy chỉ cần tránh dùng quá nhiều thực phẩm và đồ uống có hàm lượng tyramin cao (ví dụ như pho mát chín, sản phẩm chiết xuất từ nấm men, đồ uống có cồn chưa được chưng cất và các sản phẩm đậu nành lên men, như xì dầu/ nước tương).

Các thuốc được chuyển hoá bởi cytochrom P450

Không phát hiện thấy Linezolid được chuyển hoá bởi hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP) và nó không ức chế bất kỳ đồng phân (isoform) nào của CYP ở người (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) một cách đáng kể về mặt lâm sàng. Tương tự, linezolid cũng không gây cảm ứng các đồng phân enzym P450 ở chuột. Vì vậy không có tương tác với các thuốc cảm ứng CYP450 nào được tiên lượng đối với linezolid.

Rifampicin

Tác động của rifampicin lên dược động học của linezolid được nghiên cứu trên mười sáu tình nguyện viên nam trưởng thành khoẻ mạnh dùng linezolid 600 mg hai lần một ngày trong 2,5 ngày kèm với hoặc không kèm rifampicin 600 mg một lần một ngày trong 8 ngày. Rifampicin làm giảm C_{max} và AUC của linezolid trung bình lần lượt là 21% [khoảng tin cậy 90%, 15, 27] và 32% [khoảng tin cậy 90%, 27, 37]. Cơ chế của tương tác này và ý nghĩa lâm sàng của nó chưa được biết đến.

Warfarin

Khi warfarin được thêm vào trong phác đồ linezolid ở trạng thái ổn định, mức INR tối đa trung bình giảm 10% khi dùng cùng nhau và AUC INR giảm 5%. Chưa có đủ dữ liệu trên bệnh nhân dùng warfarin và linezolid để đánh giá ý nghĩa lâm sàng, nếu có, của những phát hiện trên.

4.6. Ảnh hưởng đến phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu về tác dụng của linezolid trên hệ sinh sản được thực hiện trên chuột nhắt và chuột cống không cho thấy ảnh hưởng gây dị tật thai nhi. Độc tính nhẹ trên thai nhi chỉ được quan sát thấy trên chuột nhắt ở mức liều gây độc như với chuột mẹ. Trên chuột cống, độc tính trên thai nhi được thể hiện thông qua ảnh hưởng làm giảm trọng lượng thai và giảm quá trình xương hóa đốt xương ức (thường đi kèm với sự giảm trọng lượng cơ thể). Giảm tỷ lệ sống sót và chậm phát triển của chuột con đã xuất hiện trên chuột cống. Khi ghép cặp, các chuột con này cũng thấy biểu hiện tăng quá trình mất làm tổ của trứng có hồi phục và phụ thuộc vào liều dùng. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu được kiểm soát tốt tiến hành trên phụ nữ có thai. Do vậy, chỉ nên sử dụng linezolid trong thời kỳ mang thai khi lợi ích mang lại vượt trội hơn nguy cơ gây hại cho thai nhi.

Linezolid làm giảm khả năng sinh sản trên chuột cống đực.

Phụ nữ cho con bú

Linezolid bài tiết qua sữa mẹ trên chuột cống đang cho con bú trên thực nghiệm. Chưa biết rõ liệu trên người linezolid có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó, cần thận trọng khi dùng linezolid cho phụ nữ đang cho con bú.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng bị chóng mặt hoặc triệu chứng suy giảm thị lực (như đã mô tả trong mục 4.4 và 4.8) khi dùng linezolid và cần được khuyến cáo không lái xe hay vận hành máy móc nếu có những triệu chứng đó xảy ra.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Bảng sau đây liệt kê các tác dụng không mong muốn của thuốc cùng với tần suất dựa trên dữ liệu do tất cả các nguyên nhân từ các nghiên cứu lâm sàng trên hơn 2000 bệnh nhân người lớn đã dùng liều linezolid theo hướng dẫn trong vòng tối đa 28 ngày.

Các phản ứng được báo cáo phổ biến nhất là tiêu chảy (8,4%), đau đầu (6,5%), buồn nôn (6,3%) và nôn (4,0%).

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc dẫn đến ngưng điều trị được báo cáo phổ biến nhất là đau đầu, tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Khoảng 3% bệnh nhân phải ngưng điều trị do gặp các tác dụng không mong muốn này.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thêm sau khi thuốc lưu hành được đưa vào trong bảng với tần suất được xếp vào loại 'Không biết', vì tần suất thực sự không thể ước tính từ dữ liệu hiện có.

Những tác dụng không mong muốn sau đây được quan sát và báo cáo trong khi điều trị với linezolid theo các mức tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); Không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)

Phân loại theo hệ thống/cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	nhiễm nấm candida, candida miệng, candida âm đạo, nhiễm nấm	viêm âm đạo	viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh, bao gồm viêm đại tràng giả mạc *		

LPD Title : Linezolid

LPD Date: December 16, 2014

Country: Vietnam

Reference CDS :- 742

Reference CDS Date: July 24, 2008

Reference UK SPC date: November 2014

Reference USPI date: November 2014

Phân loại theo hệ thống/cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	thiếu máu*	giảm bạch cầu*, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu*, tăng bạch cầu ái toan	giảm toàn thể huyết cầu *		ức chế tủy xương*, thiếu máu hồng cầu to*
Rối loạn hệ miễn dịch					sốc phản vệ
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá		hạ natri huyết			nhiễm acid lactic*
Rối loạn tâm thần	mất ngủ				
Rối loạn hệ thần kinh	đau đầu, thay đổi vị giác (thấy vị kim loại), chóng mặt	co giật*, giảm cảm giác, dị cảm			hội chứng serotonin **, bệnh thần kinh ngoại biên*
Rối loạn về mắt		Mờ mắt*	Thay đổi vùng khuyết trong thị trường*		bệnh thần kinh thị giác *, viêm thần kinh thị giác*, giảm thị lực*, nhìn mờ*, thay đổi khả năng nhìn màu sắc*
Rối loạn tai và tai trong		ù tai			
Rối loạn tim		loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh)			
Rối loạn mạch	cao huyết áp	cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, viêm tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối			
Rối loạn dạ dày ruột	tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng cục bộ hoặc toàn bộ, táo bón, khó tiêu	viêm tụy, viêm dạ dày, chướng bụng, khô miệng, viêm lưỡi, phân lỏng, viêm miệng, mất màu hoặc rối loạn	mất màu bề mặt răng		

LPD Title : Linezolid
 LPD Date: December 16, 2014
 Country: Vietnam
 Reference CDS :-742 Reference CDS Date: July 24, 2008
 Reference UK SPC date: November 2014
 Reference USPI date: November 2014

Phân loại theo hệ thống/cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)
		về lưới			
Rối loạn gan mật	xét nghiệm chức năng gan bất thường; tăng AST, ALT hoặc phosphatase kiềm	tăng bilirubin toàn phần			
Rối loạn da và mô dưới da	ngứa, phát ban	mày đay, viêm da, toát mồ hôi			rối loạn phỏng rộp giống như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch, rụng lông/tóc
Rối loạn thận và tiết niệu	tăng BUN	suy thận, tăng creatinin, tiểu nhiều			
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú		rối loạn về âm hộ-âm đạo			
Rối loạn chung và tại nơi tiêm thuốc	sốt, đau cục bộ	ớn lạnh, mệt mỏi, đau nơi tiêm, khát nhiều			
Chỉ số xét nghiệm	Hóa học Tăng LDH, creatin kinase, lipase, amylase hoặc glucose lúc không đói. Giảm protein toàn phần, albumin, natri hoặc canxi. Tăng hoặc giảm kali hoặc bicarbonat.	Hóa học Tăng natri hoặc calci. Giảm glucose lúc không đói. Tăng hoặc giảm chlorid.			

LPD Title : Linezolid
 LPD Date: December 16, 2014
 Country: Vietnam
 Reference CDS :-742 Reference CDS Date: July 24, 2008
 Reference UK SPC date: November 2014
 Reference USPI date: November 2014

Phân loại theo hệ thống/cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)
	<u>Huyết học</u> Tăng bạch cầu trung tính hoặc bạch cầu ái toan. Giảm hemoglobin, thể tích hồng cầu hoặc số lượng hồng cầu. Tăng hoặc giảm tiểu cầu hoặc số lượng bạch cầu.	<u>Huyết học</u> Tăng số lượng tế bào lưới. Giảm bạch cầu trung tính.			

* Xem mục 4.4.

** Xem mục 4.3 và 4.5.

† Xem dưới đây.

Những tác dụng không mong muốn sau của linezolid được coi là nghiêm trọng trong một số trường hợp hiếm gặp: đau bụng cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua và cao huyết áp.

† Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng mà linezolid được dùng đến tối đa 28 ngày, có 2,0% bệnh nhân bị thiếu máu. Trong một chương trình sử dụng thuốc nhân đạo trên bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng và các bệnh nền đồng thời khác, tỉ lệ phần trăm bệnh nhân bị thiếu máu khi dùng linezolid trong ≤ 28 ngày là 2,5% (33/1326) so với 12,3% (53/430) khi dùng hơn > 28 ngày. Tỉ lệ các ca báo cáo thiếu máu nặng có liên quan đến thuốc và cần phải truyền máu là 9% (3/33) ở những bệnh nhân được điều trị ≤ 28 ngày và 15% (8/53) ở những người được điều trị > 28 ngày.

Nhóm bệnh nhân nhi

Dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu lâm sàng dựa trên hơn 500 bệnh nhân nhi (từ trẻ sơ sinh đến 17 tuổi) không thấy có sự khác biệt về tính an toàn của linezolid cho bệnh nhân nhi so với bệnh nhân người lớn.

4.9. Quá liều

Trong trường hợp quá liều, cần thực hiện chăm sóc hỗ trợ, duy trì sự lọc của cầu thận. Lọc máu có thể loại bỏ 30% liều linezolid.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Đặc tính chung

Linezolid là một thuốc kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm kháng sinh mới oxazolidinon. *In vitro*, thuốc có tác dụng trên các vi khuẩn hiếu khí Gram (+), một số vi khuẩn Gram (-) và vi khuẩn kỵ khí. Linezolid ức chế chọn lọc quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn theo một cơ chế duy nhất. Cụ thể, thuốc gắn vào một vị trí trên ribosom của vi khuẩn (23S của tiểu đơn vị 50S) và ngăn cản sự hình thành phức hợp khởi đầu 70S chức năng, là thành phần quan trọng trong quá trình dịch mã.

Độ nhạy cảm

Chỉ các vi khuẩn có liên quan đến các chỉ định trên lâm sàng mới được trình bày dưới đây

Phân loại
<u>Vi khuẩn nhạy cảm</u> Vi khuẩn hiếu khí Gram (+): <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Tụ cầu coagulase (-) <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Streptococci nhóm C Streptococci nhóm G Vi khuẩn kỵ khí Gram (+): <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Các loài <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Vi khuẩn đề kháng</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Các loài <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Các loài <i>Pseudomonas</i>

*Hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh trên các chủng vi khuẩn phân lập nhạy cảm liên quan đến các chỉ định lâm sàng đã được phê duyệt

5.2 Các đặc tính dược động học

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình khoảng 40-50 lít ở người trưởng thành khỏe mạnh, xấp xỉ thể tích tổng lượng nước trong cơ thể. Khoảng 31% thuốc liên kết với protein huyết tương. Tỷ lệ liên kết này không phụ thuộc nồng độ.

$C_{\max}$ và $C_{\min}$ của linezolid trong huyết tương (trung bình và [SD]) ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 600 mg tiêm tĩnh mạch hai lần một ngày được xác định lần lượt là 15,1 [2,5] mg/l và 3,68 [2,68] mg/l.

Nồng độ linezolid được xác định trong nhiều dịch sinh học khác nhau trên một số lượng nhỏ người tình nguyện trong các nghiên cứu sau khi dùng liều lặp lại. Tỷ lệ linezolid trong nước bọt và mô mỡ so với trong huyết tương tương ứng là 1,2:1,0 và 0,55:1,0. Tỷ lệ linezolid trong dịch lót biểu mô và tế bào phế nang so với trong huyết tương tương ứng là 4,5:1,0 và 0,15:1,0, đo tại thời điểm xác định $C_{\max}$ trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

Thông tin dược động học trên bệnh nhi đặt dẫn lưu não thất - ổ bụng cho thấy sự dao động nồng độ linezolid trong dịch não tủy sau khi sử dụng liều đơn hoặc liều lặp lại. Nồng độ điều trị không thường xuyên đạt được hoặc được duy trì ổn định trong dịch não tủy. Do vậy, không khuyến cáo sử dụng linezolid theo kinh nghiệm trong các trường hợp nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhi.

Chuyển hóa

Linezolid được chuyển hóa chủ yếu qua con đường oxy hóa vòng morpholin để tạo thành 2 dẫn chất acid carboxylic mở vòng chính không có hoạt tính là acid aminoethoxyacetic (PNU-142300) và hydroxyethyl glycin (PNU-142586). Chất chuyển hóa hydroxyethyl glycin (PNU-142586) là chất chuyển hóa chính trong cơ thể và được cho rằng tạo thành mà không có sự tham gia của các enzym. Chất chuyển hóa acid aminoethoxyacetic (PNU-142300) được tạo thành ít hơn. Một số chất chuyển hóa phụ khác không có hoạt tính cũng đã được xác định.

Thải trừ

Trên bệnh nhân chức năng thận bình thường hoặc có suy thận nhẹ đến trung bình, linezolid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở trạng thái ổn định dưới dạng PNU-142586 (40%), dạng nguyên vẹn (30%) và PNU-142300 (10%). Thuốc dạng nguyên vẹn hầu như không tìm thấy trong phân trong khi có khoảng 6% và 3% liều dùng tương ứng với dạng PNU-142586 và PNU-142300 được phát hiện trong phân. Thời gian bán thải trung bình của linezolid vào khoảng 5-7 giờ.

Thanh thải ngoài thận của linezolid chiếm khoảng 65% độ thanh thải toàn phần. Một phần nhỏ không tuyến tính của độ thanh thải xuất hiện khi tăng liều linezolid. Điều này có thể do ở nồng độ cao hơn, độ thanh thải thận và ngoài thận của linezolid thấp hơn. Tuy nhiên, sự khác biệt về độ thanh thải là nhỏ và không làm thay đổi thời gian bán thải.

Quản thể bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Sau khi dùng liều đơn 600 mg, nồng độ hai chất chuyển hóa chính trong huyết tương tăng 7-8 lần trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Tuy nhiên, diện tích dưới đường cong AUC của dạng thuốc nguyên vẹn không tăng. Mặc dù một lượng nhỏ các chất chuyển hóa chính của linezolid bị thải trừ qua lọc máu, nồng độ các chất chuyển hóa trong huyết tương trên bệnh nhân sau khi dùng liều đơn 600 mg đã qua thẩm phân máu vẫn cao hơn đáng kể nồng độ quan sát được trên bệnh nhân chức năng thận bình thường hoặc bệnh nhân có mức độ suy thận từ nhẹ đến trung bình.

Trên 24 bệnh nhân bị suy thận nặng trong số đó 21 người phải thẩm phân máu thường xuyên, nồng độ đỉnh của hai chất chuyển hóa chính trong huyết tương sau khoảng vài ngày dùng thuốc cao hơn gấp khoảng 10 lần nồng độ quan sát thấy trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh linezolid trong huyết tương không bị ảnh hưởng.

Ý nghĩa lâm sàng của các theo dõi này chưa được thiết lập do dữ liệu về độ an toàn hiện tại còn hạn chế (xem mục 4.2).

Bệnh nhân suy gan

Số liệu hạn chế cho thấy dược động học của linezolid, PNU-142300 và PNU-142586 không thay đổi trên bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh nhóm A hoặc B). Các thông số dược động học của linezolid trên bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C) chưa được đánh giá. Tuy nhiên, do linezolid được chuyển hóa qua con đường không thông qua enzym nên suy giảm chức năng gan không được cho là sẽ làm thay đổi đáng kể chuyển hóa của thuốc (xem mục 4.2).

Trẻ em và thanh thiếu niên (< 18 tuổi)

Trên thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi), dược động học của linezolid tương tự như ở người lớn khi dùng liều 600 mg. Do vậy, lượng thuốc trong cơ thể ở thanh thiếu niên khi dùng 600 mg linezolid, 12 giờ một lần sẽ tương tự ở người lớn khi dùng cùng mức liều.

Ở trẻ từ 1 tuần đến 12 tuổi, dùng 10 mg/kg cách 8 giờ một lần sẽ thu được tổng lượng thuốc trong cơ thể tương tự ở người lớn khi dùng liều 600 mg 2 lần một ngày.

Ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi, thanh thải toàn thân của linezolid (tính trên kg trọng lượng cơ thể) tăng nhanh trong tuần tuổi đầu tiên. Do vậy, trẻ sơ sinh dùng 10 mg/kg cách 8 giờ một lần sẽ có tổng lượng thuốc trong cơ thể lớn nhất vào ngày đầu tiên sau khi dùng thuốc. Tuy nhiên, mức liều này sẽ không gây tích tụ thuốc quá mức trong tuần đầu sau khi sinh vì độ thanh thải tăng nhanh trong giai đoạn này.

Bệnh nhân cao tuổi

Dược động học của linezolid không thay đổi rõ rệt trên những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

Bệnh nhân nữ

Phụ nữ có thể tích phân bố của linezolid thấp hơn một chút so với nam giới và giá trị độ thanh thải trung bình giảm khoảng 20% tương ứng với trọng lượng cơ thể. Nồng độ linezolid trong huyết tương cao hơn ở phụ nữ, điều này một phần là do sự khác biệt về trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên, thời gian bán thải trung bình của linezolid khác nhau không đáng kể giữa phụ nữ và nam giới, nồng độ thuốc trong huyết tương ở phụ nữ không tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân dung nạp tốt nên không cần thiết phải hiệu chỉnh liều.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Linezolid làm giảm khả năng sinh sản và giao phối trên chuột cống đực phơi nhiễm thuốc ở mức liều tương đương mức liều khi dùng trên người. Trên những động vật có hệ sinh dục trưởng thành, ảnh hưởng này có hồi phục. Tác dụng làm giảm khả năng sinh sản có hồi phục này là do làm thay đổi khả năng sinh tinh. Các tinh trùng bị ảnh hưởng có hình dạng bất thường, có ty thể định hướng và thường không sống sót được. Sự hiện diện của các tinh trùng bất thường trong mào tinh hoàn kèm theo phì đại và tăng sản tế bào biểu mô. Phì đại mào tinh hoàn không quan sát thấy ở chó được dùng thuốc trong 1 tháng, mặc dù có sự thay đổi rõ về trọng lượng tuyến tiền liệt, tinh hoàn và mào tinh hoàn.

Trên chuột cống đực trưởng thành về mặt sinh dục có sự giảm nhẹ khả năng sinh sản sau khi uống thuốc liên tục trong giai đoạn phát triển sinh dục từ lúc còn non (50 mg/kg/ngày từ 7 đến 36 ngày tuổi, và 100mg/kg/ngày từ 37 đến 55 ngày tuổi), với tổng lượng thuốc trong cơ thể gấp khoảng 1,7 lần giá trị AUC trung bình đạt được trên bệnh nhi từ 3 tháng tuổi đến 11 tuổi. Không quan sát thấy sự giảm khả năng sinh sản sau khi phơi nhiễm trong thời gian ngắn hơn từ giai đoạn trong tử cung đến giai đoạn sơ sinh sớm (mang thai ngày thứ 6 cho đến ngày thứ 5 sau khi sinh), phơi nhiễm ở chuột mới sinh (ngày thứ 5 đến ngày thứ 21 sau khi sinh), hoặc phơi nhiễm trên chuột chưa trưởng thành (22 đến 35 ngày sau khi sinh). Giảm tính di động và thay đổi hình thái tinh trùng có hồi phục được quan sát thấy sau điều trị ngày 22 đến 35 sau sinh.

Các nghiên cứu về độc tính trên khả năng sinh sản ở chuột nhắt và chuột cống cho thấy không có các bằng chứng về ảnh hưởng gây dị tật thai ở nồng độ thuốc cao hơn 4 lần hoặc tương đương nồng độ thuốc đạt được trên người. Nồng độ tương tự của linezolid gây độc tính trên chuột nhắt mẹ liên quan đến việc tăng khả năng gây chết thai bao gồm mất toàn bộ lứa đẻ, giảm trọng lượng thai và làm biến đổi các yếu tố thuộc về gen bình thường sẵn có liên quan đến sự thay đổi về xương ức của loài. Trên chuột cống, độc tính nhẹ trên chuột mẹ đã được ghi nhận ở nồng độ thấp hơn nồng độ ghi nhận trên lâm sàng. Độc tính nhẹ với thai nhi đã được ghi nhận biểu hiện qua sự giảm trọng lượng cơ thể, giảm xương hóa xương ức, giảm tỷ lệ sống sót sau sinh và làm chậm quá trình trưởng thành ở mức độ nhẹ. Khi ghép cặp, các chuột con này cũng thấy biểu hiện tăng quá trình mất làm tổ có hồi phục kèm theo giảm khả năng thụ thai.

Linezolid cũng không gây dị tật thai trên thỏ khi dùng 2 lần một ngày với tổng liều dùng qua đường uống lên đến 15 mg/kg/ngày (tương ứng với 0,06 lần tổng lượng thuốc phơi nhiễm trên lâm sàng, tính theo AUC). Độc tính trên mẹ (các dấu hiệu lâm sàng, giảm trọng lượng và giảm lượng thức ăn tiêu thụ) xuất hiện ở mức liều 5 đến 15 mg/kg/ngày, sự

giảm trọng lượng thai xuất hiện ở liều 15 mg/kg/ngày. Mức độ phơi nhiễm linezolid thấp do đặc tính về sự nhạy cảm của thỏ với kháng sinh.

Linezolid và các chất chuyển hóa được bài tiết vào sữa mẹ ở chuột cống đang cho con bú và nồng độ trong sữa mẹ cao hơn so với nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ.

Linezolid gây suy tủy có hồi phục trên chuột cống trưởng thành, chuột cống còn non và trên chó.

Trên chuột cống dùng linezolid đường uống trong 6 tháng, thoái hóa nhẹ dây thần kinh hông không hồi phục đã được ghi nhận ở liều 80 mg/kg/ngày, thoái hóa nhẹ dây thần kinh hông được quan sát thấy trên 1 chuột cống đực ở mức liều này khi tiến hành giải phẫu đánh giá sơ bộ sau 3 tháng dùng thuốc. Đánh giá hình thái được thực hiện trên các mô tưới máu được cố định để làm tiêu bản mô bệnh học tìm bằng chứng về sự thoái hóa thần kinh thị giác. Thoái hóa thần kinh thị giác từ nhẹ đến trung bình được quan sát thấy trên 2 chuột cống đực dùng linezolid liều 80 mg/kg/ngày trong 6 tháng nhưng mỗi quan hệ trực tiếp liên quan đến thuốc chưa rõ ràng vì hiện tượng quan sát được xuất hiện quá nhanh và mất đối xứng. Thoái hóa thần kinh quan sát được bằng kính hiển vi tương tự với sự thoái hóa tự phát thần kinh thị giác một bên ở chuột lão hóa và có thể là biểu hiện của sự thay đổi sinh lý ở chuột.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Natri citrat dihydrat, acid citric (dạng khan), glucose monohydrat, acid hydrocloric, natri hydroxid, nước cất pha tiêm.

6.2. Tương kỵ

Linezolid tiêm có thể tương kỵ vật lý với các thuốc dưới đây khi dùng đồng thời qua bộ truyền chữ Y: amphotericin B, chlorpromazin HCl, diazepam, pentamidin isethionat, natri phenytoin, erythromycin lactobionat và trimethoprim-sulfamethoxazol.

Linezolid tiêm tương kỵ về mặt hóa học với natri ceftriaxon

6.3. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 10 túi, mỗi túi chứa 300 ml.

LPD Title : Linezolid
LPD Date: December 16, 2014
Country: Vietnam
Reference CDS :-742 Reference CDS Date: July 24, 2008
Reference UK SPC date: November 2014
Reference USPI date: November 2014

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Fresenius Kabi Norge AS

Svinesundsveien 80, NO-1789 Berg i Ostfold, Na Uy.

® Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD Date: December 16, 2014

Reference CDS Date: July 24, 2008

Reference UK SPC Date: November 2014

Reference USPI date: November 2014



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng