



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 không mong muốn nào.

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

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

ZYVOX®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Mỗi viên nén chứa 600 mg linezolid

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Linezolid được chỉ định điều trị các nhiễm trùng sau đây bao gồm cả các trường hợp có nhiễm trùng huyết nghi ngờ hoặc đã xác định do các chủng vi khuẩn hiếu khí hoặc kỵ khí Gram (+) nhạy cảm gây ra. Điều trị phối 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 từ cộng đồng

- Nhiễm trùng da và mô mềm

- Nhiễm khuẩn do *Enterococcus* bao gồm cả nhiễm khuẩn do *Enterococcus faecium* and *faecalis* kháng vancomycin gây ra.

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

Bệnh nhân được điều trị ban đầu bằng linezolid đường tiêm có thể được chuyển sang

dùng linezolid đường uống dạng viên nén hoặc hỗn dịch mà không cần hiệu chỉnh liều.

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 kèm theo nhiễm trùng huyết	600 mg tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống* cách 12 giờ một lần [†]	10 đến 14 ngày
Viêm phổi mắc phải từ cộng đồng, bao gồm cả các trường hợp có kèm theo nhiễm trùng huyết		
Các nhiễm trùng da và mô mềm, bao gồm cả các trường hợp có kèm theo nhiễm trùng huyết		
Nhiễm trùng do <i>Enterococcus</i> , bao gồm cả các chủng kháng vancomycin và các trường hợp có kèm theo nhiễm trùng huyết	600 mg tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống [†] cách 12 giờ một lần	14 đến 28 ngày

Liều dùng đường uống sử dụng linezolid dạng viên nén hoặc dạng hỗn dịch

[†] Người lớn bị nhiễm trùng da và mô mềm nhẹ có thể dùng 400 mg linezolid đường uống cách 12 giờ một lần.

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 kèm theo nhiễm trùng huyết	10 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống [†] 8 giờ một lần	10 đến 14 ngày
Viêm phổi mắc phải từ cộng đồng, bao gồm cả các trường hợp có kèm theo nhiễm trùng huyết		
Các nhiễm trùng da và mô mềm, bao gồm cả các trường hợp có kèm theo nhiễm trùng huyết		
Nhiễm trùng do <i>Enterococcus</i> , bao gồm cả các chủng kháng vancomycin và các trường hợp có kèm theo nhiễm trùng huyết	10 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống [†] 8 giờ một lần	14 đến 28 ngày

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 dưới đường cong AUC lớn hơn nhiều so với 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.

[†] Liều uống sử dụng linezolid dạng viên nén hoặc hỗn dịch

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 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 được mong đợi vượt trội hơn nguy cơ về mặt lý thuyết (xem mục 5.2).

4.3. Chống chỉ định

Không dùng linezolid cho các bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với linezolid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Các chất ức chế monoamin oxidase

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

Các tương tác có nguy cơ gây tăng huyết áp

Ngoại trừ trên các bệnh nhân được theo dõi nguy cơ tăng huyết áp, không nên dùng linezolid cho các bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát, các bệnh nhân có u tế bào ưa crôm, nhiễm độc do tuyến giáp và/hoặc bệnh nhân đang dùng bất cứ thuốc nào dưới đây: các thuốc cường giao cảm trực tiếp hoặc gián tiếp (ví dụ pseudoephedrin, phenylpropanolamin), các thuốc vận mạch (ví dụ: epinephrin, norepinephrin), các thuốc dopaminergic (ví dụ dopamin, dobutamin) (xem mục 4.5).

Các tương tác gây tăng hội chứng serotonin

Ngoại trừ các bệnh nhân được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và/hoặc các triệu chứng của hội chứng serotonin, không nên dùng linezolid cho các bệnh nhân có hội chứng carcinoid và/hoặc bệnh nhân đang dùng bất cứ thuốc nào dưới đây: các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc chủ vận thụ thể 5-HT1 serotonin (triptans), meperidin hoặc buspiron (xem mục 4.5).

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

Ức chế tủy xương có hồi phục (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và giảm toàn thể huyết cầu) phụ thuộc vào thời gian điều trị đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng linezolid. Nên theo dõi công thức máu trên những bệnh nhân có nguy cơ tăng chảy máu, bệnh nhân đã có tiền sử suy tủy, bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc có thể gây giảm hemoglobin hoặc chức năng hay số lượng tiểu cầu hoặc bệnh nhân dùng linezolid quá 2 tuần.

Viêm đại tràng giả mạc đã được ghi nhận với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm cả linezolid với mức độ nghiêm trọng có thể biến đổi từ nhẹ đến đe dọa tính mạng.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được ghi nhận khi sử dụng hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm cả linezolid, và có thể dao động từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị với các thuốc kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi khuẩn chí bình thường của ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sinh ra các độc tố A và B liên quan đến tiến triển của bệnh tiêu chảy CDAD. Các chủng *C. difficile* sinh độc tố cực mạnh là nguyên nhân gia tăng khả năng mắc bệnh và tử vong, do các nhiễm trùng này không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh và có thể dẫn đến phải cắt bỏ đại tràng. Tiêu chảy cấp do *C. difficile* nên được xem xét trên các bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần đánh giá cẩn thận tiền sử của bệnh nhân vì CDAD đã được ghi nhận xuất hiện sau hơn 2 tháng sau khi dùng kháng sinh.

Bệnh thần kinh ngoại vi và thần kinh thị giác đã được ghi nhận trên các bệnh nhân dùng linezolid, chủ yếu trên các bệnh nhân dùng thuốc dài hơn thời gian khuyến cáo là 28 ngày. Trong trường hợp bệnh thần kinh thị giác tiến triển gây mất thị lực, bệnh nhân đã được điều trị trong khoảng thời gian dài hơn khoảng thời gian tối đa được khuyến cáo.

Nếu các triệu chứng suy giảm thị lực xuất hiện, như thay đổi thị lực, những thay đổi khi nhận biết màu sắc, nhìn mờ hoặc khiếm khuyết về trường thị giác, bệnh nhân nên đi khám nhãn khoa ngay. Chức năng thị giác cần được theo dõi trên tất cả các bệnh nhân dùng linezolid trong thời gian dài (lớn hơn hoặc bằng 3 tháng) và trên các bệnh nhân thấy có các triệu chứng bất thường về thị lực cho dù thời gian điều trị bằng linezolid dài hay ngắn. Nếu xuất hiện các bệnh thần kinh ngoại biên và thần kinh thị giác, việc tiếp tục sử dụng linezolid cần được cân nhắc hiệu quả mang lại vượt trội hơn các nguy cơ này.

Nhiễm toan chuyển hóa lactic đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng linezolid. Bệnh nhân xuất hiện buồn nôn hoặc nôn liên tục, nhiễm toan không rõ nguyên nhân hoặc nồng độ bicarbonat giảm khi dùng linezolid nên được theo dõi y tế ngay lập tức.

Hiếm gặp các trường hợp co giật trên các bệnh nhân điều trị bằng linezolid. Hầu hết các trường hợp bệnh nhân xuất hiện co giật đều đã được ghi nhận có tiền sử động kinh hoặc có các yếu tố nguy cơ gây động kinh.

Các báo cáo tự nguyện về hội chứng serotonin liên quan đến việc dùng đồng thời linezolid với các thuốc serotonergic, bao gồm các thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin (SSRIs) đã được ghi nhận.

Khi cần thiết dùng đồng thời ZYVOX và các thuốc serotonergic, bệnh nhân nên theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng serotonin như rối loạn nhận thức, sốt cao, tăng phản xạ và mất khả năng phối hợp. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng trên xảy

ra, bác sĩ nên xem xét ngừng một hoặc cả hai thuốc. Nếu ngừng dùng các thuốc serotonergic, các triệu chứng trên có thể thoái lui.

Trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời rifampin với linezolid làm giảm 21% Cmax và 32% diện tích dưới đường cong AUC của linezolid (xem mục 4.5). Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa được biết rõ.

Linezolid không có tác dụng trên lâm sàng kháng lại các vi khuẩn Gram (-) và không được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn Gram (-). Nếu nghi ngờ hoặc biết chắc bị nhiễm khuẩn đồng thời các chủng vi khuẩn Gram (-), nên điều trị với các thuốc tác dụng đặc hiệu trên vi khuẩn Gram (-). Nên thận trọng khi sử dụng linezolid trên những bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm trùng toàn thân đe dọa tính mạng, như nhiễm trùng liên quan đến đặt catheter tĩnh mạch trung tâm trong các đơn vị chăm sóc đặc biệt. Linezolid không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết liên quan đến đặt catheter.

Thử nghiệm lâm sàng trên các nhiễm trùng huyết liên quan đến đặt catheter do vi khuẩn Gram (+)

Một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, nhãn mở đã được tiến hành trên bệnh nhân người lớn bị nhiễm trùng huyết liên quan đến catheter do vi khuẩn Gram (+) so sánh linezolid (600 mg mỗi 12 h, tiêm tĩnh mạch/uống) với vancomycin 1 g tiêm tĩnh mạch mỗi 12 h hoặc oxacillin 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 6 h sau đó chuyển sang dicloxacillin 500 mg uống mỗi 6 h với thời gian điều trị từ 7 đến 28 ngày. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này là 78/363 (21,5%) ở nhóm bệnh nhân dùng linezolid và 58/363 (16,0%) ở nhóm đối chứng. Dựa trên kết quả phân tích hồi qui logic, tỷ số nguy cơ ước tính là 1,426 [khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,970 đến 2,098]. Tuy mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập, sự mất cân bằng được quan sát này xuất hiện chủ yếu trên các bệnh nhân dùng linezolid có nhiễm trùng do vi khuẩn Gram (-), hoặc mắc nhiễm trùng hỗn hợp do cả vi khuẩn Gram (+) và Gram (-) hoặc chưa xác định được vi khuẩn gây bệnh tại thời điểm trước khi dùng kháng sinh. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng linezolid chỉ nhiễm vi khuẩn Gram (+) trước khi sử dụng kháng sinh, bao gồm cả phân nhóm nhỏ bệnh nhân nhiễm trùng máu do vi khuẩn Gram (+) có tỷ lệ sống sót tương tự nhóm dùng thuốc đối chứng.

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

Linezolid là chất ức chế không chọn lọc monoamin oxidase yếu và có hồi phục. Do đó, một số bệnh nhân dùng linezolid có thể bị tăng huyết áp nhẹ có hồi phục gây ra bởi pseudoephedrin hydrochlorid hoặc phenylpropanolamin hydrochlorid. Nên giảm liều ban đầu của các thuốc cường adrenergic như dopamin và các chất chủ vận dopamin, và dò liều để đạt được tác dụng mong muốn.

Rất hiếm có các báo cáo tự nguyện về hội chứng serotonin khi dùng đồng thời linezolid và các thuốc serotonergic được ghi nhận (xem mục 4.4).

Các thuốc kháng sinh: Dược động học của linezolid không bị thay đổi khi dùng đồng thời với aztreonam hoặc gentamicin. Ảnh hưởng của rifampin trên các thông số dược động học của linezolid được nghiên cứu trên 16 nam giới tình nguyện khỏe mạnh, dùng linezolid 600 mg hai lần một ngày trong 2,5 ngày có kèm theo hoặc không kèm theo rifampin 600 mg một lần trong ngày trong 8 ngày. Rifampin làm giảm Cmax và AUC của linezolid

trung bình 21% [khoảng tin cậy 90%, 15-27] và 32% [khoảng tin cậy 90%, 27-37] tương ứng. Cơ chế của tương tác này và ý nghĩa của nó trên lâm sàng chưa được biết rõ (xem mục 4.4).

4.6. Sử dụng cho 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 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, ở 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 có thể 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

Tác dụng của linezolid trên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được đánh giá một cách có hệ thống.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Các thử nghiệm lâm sàng:

Các tác dụng phụ gặp phải liên quan đến thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với tỷ lệ ít nhất 1% bao gồm:

Các rối loạn trên hệ tiêu hóa: Đau bụng/đau quặn bụng/đầy trướng bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Nhiễm trùng: Bệnh do *Monilia (Candida)*.

Các xét nghiệm: Xét nghiệm huyết học bất thường, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Các rối loạn trên hệ thần kinh: Đau đầu, thay đổi vị giác.

Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường:

Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu có hồi phục.

Các rối loạn thị giác: Bệnh thần kinh thị giác đôi khi tiến triển đến mất thị lực đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng linezolid. Tác dụng phụ này thường gặp trên bệnh nhân dùng linezolid trong thời gian dài hơn thời gian tối đa được khuyến cáo là 28 ngày (xem mục 4.4 **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

Các rối loạn trên hệ miễn dịch: Sốc phản vệ

Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan chuyển hóa lactic (xem mục 4.4 **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

Các rối loạn trên hệ thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, co giật (xem mục 4.4 **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

Các rối loạn trên da và tổ chức dưới da: Phát ban, phù mạch. Rất ít báo cáo được ghi nhận về các rối loạn trên da kiểu bong nước được mô tả như hội chứng Stevens Johnson.

Các rối loạn trên hệ tiêu hóa: Lưỡi đổi màu, đổi màu men răng được ghi nhận hiếm gặp khi sử dụng linezolid. Sự đổi màu có thể mất đi khi dùng các thuốc tẩy răng chuyên dụng (tẩy cặn bám) trong trường hợp đã biết nguyên nhân đổi màu là do dùng linezolid.

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 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 đặc biệt. 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
<p><u>Vi khuẩn nhạy cảm</u></p> <p>Vi khuẩn hiếu khí Gram (+): <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Tụ cầu không có men coagulase <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* <i>Streptococci</i> nhóm C <i>Streptococci</i> nhóm G</p> <p>Vi khuẩn kỵ khí Gram (+): <i>Clostridium perfringens</i></p>

<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 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Linezolid được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương tối đa đạt được trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của linezolid (sử dụng đường uống và đường tĩnh mạch trong nghiên cứu chéo đôi) là hoàn toàn (khoảng 100%). Hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn và hấp thu của hỗn dịch uống tương tự khi dùng viên nén bao phim.

Giá trị C_{max} và C_{min} trong huyết tương của linezolid (trung bình và [độ lệch chuẩn]) ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch 600 mg, 2 lần/ngày đã được xác định tương ứng là 15,1 [2,5] mg/l và 3,68 [2,68]).

Trong một nghiên cứu khác khi dùng đường uống liều 600 mg, 2 lần/ngày, C_{max} và C_{min} của thuốc ở trạng thái ổn định được xác định tương ứng là 21.2 [5.8] mg/l và 6.15 [2.94] mg/l. Trạng thái ổn định của thuốc đạt được vào ngày thứ hai sau khi dùng thuốc.

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.

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 mồ hôi 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 trùng 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 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.

Quần 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 sau khi dùng liều đơn 600 mg 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 quan sát này chưa được thiết lập do dữ liệu về độ an toàn hiện tại của thuốc 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 sẽ không làm thay đổi đáng kể chuyển hóa của thuốc (xem mục 4.2).

Trẻ em và thiếu niên (< 18 tuổi): Trên 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 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 hiệu suất và khả năng sinh sản 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 đực điều trị 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 ở giai đoạn từ 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 khởi phát các yếu tố thuộc về gen bình thường sẵn có liên quan đến sự đa dạng 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 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 mối 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 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

Tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hydroxypropylcellulose, natri starch glycolat, magnesi stearat, opadry white YS-1-18202-A, sáp carnauba, opacode red S-1-15118.

6.2. Tương kỵ

Không áp dụng.

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, tránh ánh sáng.

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

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

LPD Title : Linezolid

LPD Date: June 10, 2015

Country: Vietnam

Reference CDS : version 742

Reference CDS Date : 24 Jul 2008

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC

Km 1.9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693, Mỹ.

® Nhãn hiệu đã đăng ký.

LPD Date: June 10, 2015.

Reference CDS Date: July 24, 2008.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

