

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

ZENIX® 2 mg/ml *linezolid* *Раствор за инфузија*

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ZENIX® 2 mg/ml

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инфузија содржи 2 mg линезолид

За комплетната листа на ексципиенси погледнете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија
Бистар раствор, безбоен до жолто-кафеава боја.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Нозокомијална пневмонија
- Вонболничка пневмонија

Линезолид е индициран кај возрасни за лекување на вонболнички стекната и нозокомијална пневмонија доколку е потврдено или е суспектно дека е предизвикана од осетливи Грам-позитивни бактерии. При донесувањето на одлука дали Zenix е соодветен третман, треба да се земат во предвид резултатите од микробиолошките тестови или податоците за преваленцата на резистенција на Грам-позитивните бактерии на антимикробните лекови (види дел 5.1).

Линезолид не дејствува на Грам-негативните патогени. Доколку е докажано или е суспектно дека предизвикувачи на инфекцијата покрај Грам-позитивните бактерии се и Грам-негативни бактерии, потребно е комбинирано лекување со антибиотици кои дејствуваат на Грам-негативни бактерии.

Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива (видете дел 4.1)

Линезолид е индициран кај возрасни за лекување на комплицирани инфекции на кожата и меките ткива **само** после микробиолошка потврда дека инфекцијата е предизвикана од осетливи Грам-позитивни бактерии.



Линезолид не дејствува на Грам-негативните патогени. Кај пациенти со комплицирани инфекции на кожата и меките ткива за кои се знае или е суспектно дека предизвикувачи на инфекцијата покрај Грам-позитивните бактерии се и Грам-негативните бактерии, линезолид може да се примени само доколку не се расположиви други тераписки мерки и само во комбинација со антибиотици кои дејствуваат на Грам-негативни бактерии (видете дел 4.4). Во вакви случаи, третманот на Грам негативните организми мура да се започне истовремено.

Терапијата со линезолид треба да се започне во болнички услови, после консултација со соодветен специјалист, како што е микробиолог или инфектолог.

Потребно е да се земат во предвид службените насоки за рационална употреба на антибиотици.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Zenix® растворот за инфузија се применува парентерално и може да се кориси како иницијална терапија. После тоа, кога е клинички индицирано, пациентите може да се префрлат на пероралната форма на Zenix®. Во тој случај не е потребно прилагодување на дозата, бидејќи биорасположивоста на пероралната форма на линезолид е околу 100%.

Препорачано дозирање и времетраење на третманот кај возрасни

Времетраењето на терапијата зависи од врстата на предизвикувачот, локализацијата, тежината на инфекцијата и клиничкиот одговор на пациентот на терапијата.

Препораките за времетраењето на лекувањето се базираат на основа на податоците од клиничките испитувања. Кај некои инфекции може да се примени кратко време на лекување со линезолид, но тоа не е евалуирано во клиничките испитувања. Максималното времетраење на лекувањето изнесува 28 дена. Безбедноста и ефикасноста на линезолид применет подолго од 28 дена не е утврдена (видете дел 4.4).

Кај инфекции пратени со бактериемија не е потребно зголемување на дозата или продолжување на терапијата со линезолид.

Препорачаните дози и времетраењето на на терапијата со препаратот Zenix® раствор за инфузија се:

Инфекција	Доза	Времетраење на терапијата
Нозокомијална пневмонија	600 mg, 2 пати на ден	10-14 дена
Вонболничка пневмонија	600 mg, 2 пати на ден	10-14 дена
Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	600 mg, 2 пати на ден	10-14 дена

Примена кај деца и адолесценти на возраст до 18 години

Безбедноста и ефикасноста на линезолид кај деца на возраст до 18 години не се утврдени. Податоците кои се достапни до сега се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2 но не може да се дадат препораки за дозирање.



Дозирање кај постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозата на линезолид кај пациенти со бубрежна инсуфициенција (видете дел 4.4 и дел 5.2)

Пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин ≤ 30 ml/min):

Не е потребно прилагодување на дозата. Поради непознатото клиничко значење на високата експозиција (до 10 пати над вообичаената) на примарните метаболити на линезолид кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција, линезолид треба со посебна претпазливост да се употребува кај овие пациенти и само во случаите каде што очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик за пациентот.

Имајќи во предвид дека со хемодијализа во времетраење од 3 часа може да се отстрани околу 30% од применетата доза на линезолид, препорачливо е кај пациентите кои се на хемодијализа линезолид да се применува после дијализната процедура. Примарните метаболити на линезолид исто така се отстрануваат со хемодијализата, но нивната концентрација е и понатаму значајно поголема по дијализата во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција или блага до умерена бубрежна инсуфициенција.

Поради тоа, линезолид треба да се применува со посебна претпазливост кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција кои се на дијализа и само во ситуации кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

За сега не постои доволно искуство од примената на линезолид кај пациенти на континуирана амбулантна перитонеална дијализа (CAPD) и кај пациенти кај кои се користени други методи за лекување на бубрежна инсуфициенција (други од хемодијализа).

Дозирање кај пациенти со оштетувања на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата на линезолид кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб. Постојат ограничен број на податоци за примена на линезолид кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб, поради што неговата примена се препорачува само тогаш кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик (видете дел 4.4 и дел 5.2).

Начин на употреба

Препорачаната доза на линезолид треба да се администрира интравенски два пати на ден.

Интравенска употреба

Растворот за инфузија треба да се администрира во период од 30 до 120 минути.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на линезолид или било која друга помошна составна компонента на препаратот (видете дел 6.1).
- Линезолид не треба да се употребува кај пациенти кои се на терапија или во последните 2 недели примале препарати од групата на инхибитори на моноаминооксидаза А или Б (пр. фенелзин, изокарбоксазид, селегилин,



моклобемид).

- Доколку не постојат услови за континуиран медицински мониторинг и следење на артерискиот крвен притисок, линезолид не треба да се администрира кај пациенти со следните состојби или пациенти кои се на истовремена терапија со следните лекови:
 - Пациенти со неконтролирана хипертензија, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполарна депресија, шизоафективни пореметувања или акутна конфузна состојба;
 - Пациенти кои се на терапија со лекови како што се: инхибитори на превземање на серотонин (видете дел 4.4), трициклични антидепресиви, агонисти на серотонинските 5-HT₁ рецептори (триптани), директни и индиректни симпатикомиметици (вклучувајќи адренергични бронходилататори, псеудоефедрин и фенилпропаноламин), вазопресорни лекови (пр. адреналин, норадреналин), допаминергици (пр. допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Имајќи во предвид дека анималните студии покажале дека линезолид се излучува во мајчиното млеко, доењето треба да се прекине пред почетокот на лекувањето со линезолид и да не се започнува се додека трае терапијата со линезолид (видете дел 4.6).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

МИелосупресија

Пријавени се случаи на миелосупресија (вклучувајќи анемија, леукопенија, панцитопенија и тромбоцитопенија) кај пациенти на терапија со линезолид. Во случаите каде исходот бил познат, после прекинувањето на примената на линезолид променетите хематолошки параметри се враќаат на нивото пред третманот. Се смета дека ризикот од миелосупресија се зголемува со должината на лекувањето со линезолид. Постарите пациенти кои се на терапија со линезолид се со поголем ризик од појава на крвни дискразии во споредба со помладите пациенти. Тромбоцитопенија често се јавува кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција без оглед на тоа дали се на дијализа. Поради тоа, се препорачува редовно следење на крвната слика кај пациентите кои претходно имале анемија, гранулоцитопенија или тромбоцитопенија; кај пациентите кои земаат лекови кои може да го намалат нивото на хемоглобин, бројот на крвните клетки или имаат негативно дејство на бројот и функцијата на тромбоцитите; кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција и кај оние кои примаат линезолид подолго од 10-14 дена. Кај овие пациенти линезолид треба да се применува само доколку постојат услови за редовна контрола на комплетната крвна слика. Доколку во текот на терапијата со линезолид дојде до појава на значајна миелосупресија, терапијата треба да се прекине. Доколку е апсолутно неопходно терапијата со линезолид да се продолжи, треба редовно следење на комплетната крвна слика и примена на адекватни тераписки мерки.

Препорачливо е комплетната крвна слика (вредности на хемоглобин, тромбоцити и диференцијална леукоцитарна формула) да се контролира еднаш неделно кај пациентите на терапија со линезолид без оглед на почетните хематолошки параметри.

Испитувањата покажале поголема инциденца на тешка анемија кај пациенти кои примале линезолид подолго од максимално препорачаното времетраење од 28 дена. Кај овие пациенти постоела почеста потреба од трансфузија на крв. Анемии за



кои била потребна трансфузија на крв се пријавени и во текот на постмаркетиншкото следење и главно биле поврзани со примена на линезолид подолго од 28 дена.

Пост-маркетиншки се регистрирани случаи на сидеробластна анемија. Во случаите кога билопознато времето на јавување, повеќето од пациентите примале терапија со линезолид подолго од 28 дена. Најголемиот дел од пациентите комплетно или парцијално се опоравиле по прекинувањето на терапијата со линезолид со или без третман за нивната анемија.

Дисбаланс во mortalитетот во клиничка студија кај пациенти со Грам позитивни инфекции на крвта поврзани со примена на катетер

Отворената студија во која биле вклучени пациенти со сериозни инфекции поврзани со интраваскуларен катетер, покажала поголем mortalитет во групата пациенти кои примале линезолид отколку во групата која примала терапија ванкомицин/дикоксацилин/оксацилин [78/363 (21.5%) vs 58/363 (16.0%)]. Главен фактор кој влијаел на стапката на mortalитет бил базалниот статус на Грам позитивната инфекција. Mortалитетот бил сличен кај пациентите кои биле инфицирани исклучиво со Грам-позитивни бактерии (odds ratio 0.96; интервал на доверба 95%: 0.58-1.59), но бил значително повисок во групата линезолид ($p=0.0162$) кај пациентите инфицирани со било кој друг патоген или иницијално без патоген (odds ratio 2.48; интервал на доверба 95%: 1.38-4.46). Најголемо отстапување е регистрирано во текот на лекувањето и во рамките на 7 дена од прекинувањето на испитуваниот лек. Поголемиот број од пациентите од групата на линезолид се стекнале со Грам-негативна инфекција во текот на испитувањето и егзистирале поради инфекции од Грам-негативни бактерии или полимикробни бактерии. Поради тоа, примената на линезолид во лекувањето на комплицирани инфекции на кожата и меките ткива предизвикани од докажана или суспектна мешана бактериска инфекција е оправдана само тогаш кога нема на располагање други терапевски методи и исклучиво во комбинација со лекови кои дејствуваат на грам негативни бактерии (видте дел 4.1). Во такви случаи третманот на Грам негативните микроорганизми мора да се започне истовремено.

Антибиотик-асоцирана дијареа и колитис

Случаи на антибиотик-асоцирана дијареа и антибиотик-асоциран колитис, вклучувајќи и псевдомембранозен колитис и дијареа поврзана со *Clostridium difficile*, биле пријавени при употреба скоро на сите антибиотици, вклучувајќи го и линезолид и може да се движат од блага дијареа до фатален колитис. Поради тоа е важно оваа дијагноза да се има во предвид кај пациенти со тешка дијареа во текот или после примената на линезолид. Доколку вакви нарушувања се суспектни или потврдени, лекувањето со антибиотикот, вклучувајќи го и линезолид, се прекинува и се започнува соодветна терапија. Лековите кои ја инхибираат цревната перисталтика се контраиндизирани во овој случај.

Лактатна ацидоза

Регистрирани се случаи на појава на лактатна ацидоза во текот на примената на линезолид. Доколку во текот на терапијата со линезолид се појават било какви знаци и симптоми на метаболна ацидоза вклучувајќи рекурентна наузеа, повраќање, болка во stomакот, ниско ниво на бикарбонати и хипервентилација, неопходна е постојана контрола на здравствената состојба на пациентот. Ако дојде до појава на лактатна ацидоза, треба да се направи процена на користа од продолжувањето а употребата на линезолид во однос на потенцијалните ризици.



Митохондријална дисфункција

Линезолид ја инхибира митохондријалната синтеза на протеини. Нескани дејства, како што се лактатна ацидоза, анемија и невропатија (оптичка и периферна), може да се јават како резултат на оваа инхибиција; овие настани се почести кога лекот се користи подолго од 28 дена.

Серотонински синдром

Регистрирани се спонтани пријави на серотонински синдром при истовремена примена на линезолид и серотонинергични лекови, вклучувајќи антидепресиви како што се селективни инхибитори на превземањето на серотонин (SSRI). Поради тоа е контраиндицирана истовремена примена на линезолид и серотонинергични лекови (видете дел 4.3), освен во ситуации кога нивната истовремена примена е неопходна. Во овие случаи, пациентите треба внимателно да се следат за појава на знаци и симптоми на серотонински синдром како што се: когнитивна дисфункција, хиперпирексија, хиперрефлексија и нарушена координација. Доколку се присутни знаците и симптомите треба да се разгледа можноста за прекинување на примената на едниот или на двата лека; доколку се прекине примената на серотонинергичниот лек може да дојде до појава на симптоми на прекин на употребата.

Периферна и оптичка невропатија

Кај некои пациенти на терапија со линезолид е регистрирана појава на периферна неуропатија и неуропатија на оптичкиот нерв, која во некои случаи прогредирала до губиток на видот; главно овие пациенти биле лекувани со линезолид подолго од 28 дена.

Сите пациенти треба да се предупредат да пријават било каков симптом на нарушување на видот како што се: нарушена острина на видот, промена на колорниот вид, замаглен вид или испади од видното поле. Доколку дојде до нарушување на видот, потребна е итна проценка на здравствената состојба на пациентот со консултација со офталмолог, доколку е неопходно. Кај пациентите кои примаат линезолид подолго од 28 дена треба редовно да се следи функцијата на видот.

Доколку дојде до периферна или оптичка невропатија, треба да се процени потребата за продолжување на терапијата во однос на потенцијалните ризици.

Ризикот од невропатија може да биде зголемен кога линезолид се користи кај пациенти кои земаат или од неодамна земале антитуберкулозни лекови за третман на туберкулоза.

Конвулзии

Регистрирана е појава на конвулзии кај пациенти на терапија со линезолид. Во поголем број случаи во прашање биле пациенти кои порано имале напади или кои имаат ризик фактори за нивна појава. Пациентите треба да се советуваат да го информираат својот доктор ако имаат историја на претходна појава на конвулзии.

Инхибитори на Моноамино оксидаза

Линезолид е реверзибилен, неселективен инхибитор на моноамино оксидаза (MAO), меѓутоа, дозите кои се користат за антибактериска терапија не предизвикуваат антидепресивен ефект. Постојат ограничен број на податоци од интеракциони студии со лекови и за безбедноста на линезолид кога се дава на пациенти со одредени заболувања и/или на пациенти на истовремена терапија со лекови кои



може да претставуваат ризик од МАО инхибиција. Поради тоа, примената на линезолид не се препорачува во овие случаи доколку не постојат услови за континуиран медицински мониторинг и следење на здравствената состојба на пациентот (видете дел 4.3 и дел 4.5).

Употреба со храна богата со тирамин

Пациентите треба да се советуваат да не консумираат големи количини на прехрамбени производи со висока содржина на тирамин (видете дел 4.5).

Суперинфекции

Ефектот на терапијата со линезолид на нормалната флора не е испитуван во клинички студии.

Употребат на антибиотици повремено може да резултира со прекумерен раст на неосетливи микроорганизми. Како на пример, приближно 3% од пациентите кои примаат препорачани дози на линезолид, имале кандидијаза поврзана со употребата на лекот во клиничките испитувања. Ако дојде до развој на суперинфекција во текот на терапијата, треба да се превземат соодветни мерки.

Специјални популации

Посебна претпазливост е потребна при примена на линезолид кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција; примената на линезолид кај овие пациенти е оправдана само во случаите кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик (видете дел 4.2 и дел 5.2).

Препорачливо е линезолид да се применува кај пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб, освен само во ситуациите кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик (видете дел 4.2 и 5.2).

Оштетување на фертилитетот

Кај возрасни машки стоаорци, линезолид во концентрации слични на оние кои се очекуваат кај луѓе, предизвикал реверзибилно намалување на фертилитетот и појава на абнормална морфологија на сперматозоидите. Не е познато дали линезолид влијае на репродуктивниот систем кај мажи (видете дел 5.3).

Клинички испитувања

Безбедноста и ефикасноста на линезолид во период подолг од 28 дена не е потврдена.

Во контролираните клинички студии не биле вклучени пациенти со дијабетично стапало, декубитуси и исхемични лезии, поради што искуството на примена на линезолид кај овие пациенти е ограничено.

Експципиенси

1 ml раствор за инфузија содржи 45.7 mg глюкоза (4.57 g на 100 ml и 13.7 g на 300 ml). Ова треба да се има во предвид кај пациенти со дијабетес мелитус или нарушена толеранција на глюкоза.

1 ml раствор содржи 0.38 mg натриум (38 mg на 100 ml и 114 mg на 300 ml). Се советува посебна претпазливост кај пациенти кои се на диета со контролиран внес на натриум.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ



Инхибитори на моноамино оксидаза

Линезолид е реверзибилен, неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (MAOI). Достапни се само лимитирани податоци од интеракциони студии со лекови и за безбедноста на линезолид кога се администрира кај пациенти кои примаат други лекови кои може да бидат ризик фактор за MAO инхибиција. Поради тоа, примената на линезолид не се препорачува во овие случаи, освен ако постојат услови за континуиран медицински мониторинг на пациентите (видете дел 4.3 и 4.4).

Потенцијални интеракции кои го зголемуваат крвниот притисок

Кај нормотензивни здрави доброволци линезолид предизвикал поголем пораст на крвниот притисок по примена на псеудоефедрин и фенилпропаноламин хидрохлорид. Истовремената примена на линезолид со овие лекови предизвикала поголемо зголемување систолниот крвен притисок (за 30-40 mmHg) во споредба со порастот на систолниот крвен притисок по поединечна примена на линезолид (за 11-15 mmHg), псеудоефедрин или фенилпропаноламин (за 14-18 mmHg) и плацебо (за 8-11 mmHg). Слични студии не се спроведени на хипертензивни пациенти. Се препорачува внимателно титрирање на дозата на лековите со вазоконстрикторно дејство, вклучувајќи и допаминергични лекови доколку се применуваат истовремено со линезолид.

Потенцијални серотонергични интеракции

Испитувана е потенцијалната интеракција со декстрометорфан кај здрави доброволци. Испитаниците примале декстрометорфан (две дози од 20 mg во интервал 4 часа) со и без примена на линезолид. Не е регистрирана појава на серотонински синдром (конфузија, делириум, немир, тремор, налети на црвенило, дијафореза, хиперпирексија) кај испитаниците кои истовремено примале декстрометорфан и линезолид.

Во текот на постмаркетиншкото следење е регистриран еден случај на појава на симптоми слични на серотонинска реакција кај пациент кој примал линезолид и декстрометорфан. Симптомите исчезнале по прекинувањето на примената на двата лека.

Во текот на клиничката примена на линезолид со серотонинергични лекови, вклучувајќи антидепресиви како што се инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI) регистрирани се случаи на серотонински синдром. Поради тоа нивната истовремена примена е контраиндицирана (видете дел 4.3). Третманот на пациенти кај кои истовремената примена на линезолид и серотонинергични лекови е неопходна е опишана во делот 4.4.

Употреба со храна богата со тирамин

Не е регистрирана значајна промена на крвниот притисок кај пациентите кои истовремено примале линезолид и помалку од 100 mg тирамин. Тоа укажува дека треба да се избегнува внес на прекумерно големи количини на прехранбени продукти со висока содржина на тирамин (пр. сирење, екстракт од квасец, недестилирани алкохолни пијалаци и ферментирани производи од соино зрно, како што е соја сос).

Лекови кои се метаболизираат преку цитохром P450

Линезолид не се метаболизира преку ензимскиот систем цитохром P450 (CYP) и не инхибира ниту една клинички значајна CYP изоформа кај луѓе (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Исто така, линезолид не ги индуцира P450 изоензимите кај стаорци. Врз



основа на тоа, не се очекува појава на интеракции поврзани со CYP450 во текот на примената на линезолид.

Рифампицин

Ефектот на рифампицин на фармакокинетиката на линезолид е испитуван кај 16 здрави доброволци од машки пол кои примале 600 mg линезолид два пати на ден во тек на 2.5 дена со и без рифампицин од 600 mg еднаш на ден во тек на 8 дена. Рифампицин го намалил C_{max} на линезолидот во просек за 21% [90%CI, 15, 27] и вредностите на AUC за 32% [90%CI, 27, 37]. Механизмот и клиничкото значење на оваа интеракција не е познат.

Варфарин

Доколку кај пациент кој е на терапија со линезолид (по постигнување на состојба на динамичка рамнотежа) се воведат варфарин, доаѓа до намалување на просечниот максимален INR за 10% и намалување на AUC INR за 5%. Не постојат доволен број на податоци за истовремена примена на варфарин и линезолид, како би можело да се процени клиничкото значење на овие наоди.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Не постојат доволен број на податоци за примена на линезолид кај бремени жени. Студиите спроведени кај животни покажале репродуктивна токсичност на линезолид (видете дел 5.3). Потенцијален ризик за трудниците постои.

Линезолид не треба да се применува во текот на бременоста, освен во случаите кога неговата примена е неопходна, односно кога очекуваната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Доење

Податоците од студиите спроведени кај животни покажуваат дека линезолид и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Поради тоа, доењето треба да се прекине пред почетокот на лекувањето и за време на лекувањето.

Фертилитет

Во анималните студии, линезолид предизвикал намален фертилитет (видете дел 5.3).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Пациентите треба да се предупредат за можна појава на замаеност или симптоми на нарушен вид (описани во деловите 4.4 и 4.8) додека се на терапија со линезолид и да се советуваат да не управуваат моторно возило или да ракуваат со машини ако се појави некој од овие симптоми.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во подолу наведената табела се прикажани несаканите реакции со фреквенција базирана на податоците од сите причини, од клиничките студии во кои биле



вклучени преку 2000 возрасни пациенти кои примале препорачана доза на линезолид во времетраење од 28 дена.

Најчесто регистрирани несакани дејства биле дијареа (8.4%), главоболка (6.5%), мачнина (6.3%) и повраќање (4.0%).

Најчести несакани дејства кои налагале прекинување на терапијата биле: главоболка, дијареа, мачнина и повраќање. Околу 3% од пациентите морале да ја прекинат терапијата поради појава на несакани дејства.

Несаканите дејства кои се пријавени додатно во текот на постмаркетиншкиот период се прикажани во табелата во делот “фреквенцијата на јавување не е позната”, бидејќи нивната зачестеност на јавување не може да се процени врз основа на расположивите податоци.

Следните несакани реакции се регистрирани и пријавени во текот на третманот со линезолид, со следната фреквенција на јавување: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) и несакани дејства чија фреквенција на јавување не е позната (не може да се процени врз основа на расположивите податоци)

Систем Орган Класа	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ до $1/1000$)	Многу ретки ($< 1/10000$)	Непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци)
Инфекции и инфестации	Кандидијаза, орална кандидијаза, вагинална кандидијаза, фунгални инфекции	Вагинитис	Антибиотик-асоциран колитис, вклучуваќи псеудо-мембранозен колитис*		
Нарушувања во крвниот и лимфниот систем	Анемија**	Леукопенија*, неутропенија, тромбоцитопенија*, еозинофилија	Панцитопенија*		Миелосупресија* Сидеробластна анемија*
Имунолошки нарушувања					Анафилакса
Метаболни и нутритивни нарушувања		Хипонатремија			Лактатна ацидоза
Психијатриски нарушувања	Инсомнија				
Нарушувања во нервниот систем	Главоболка, нарушен вкус (метален вкус), замаеност	Конвулзии*, хипоестезија, парестезии			Серотонински синдром**, периферна невропатија*
Нарушувања на ниво на очи		Замаглен вид*	Дефекти во визуелното поле*		Оптичка невропатија*, оптички невритис*,



					губиток на видот*, промени во острината на видот*, промени во колоритниот вид*
Нарушувања на ниво на уво и центар за рамнотежа		Тинитус			
Срцеви нарушувања		Аритмија (тахикардија)			
Васкулари нарушувања	Хипертензија	Транзиторни исхемични напади, флебитис, тромбофлебитис			
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа, мачнина, повраќање, локализирана или генерализирана стомачна болка, опстипација, диспепсија	Панкреатитис, гастритис, абдоминална дистензија, сува уста, глоситис, течна столица, стоматитис, дисколорација на јазикот или нарушувања на јазикот	Суперфицијална дисколорација на јазикот		
Хепатобилијарни нарушувања	Абнормални хепатални функционални тестови; зголемен AST, ALT или алкална фосфатаза	Зголемен вкупен билирубин			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Пруритус, раш	Уртикарија, дерматитис, дијафореза			Булозни промени на кожата, како што се опишани кај Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, ангиоедем, алопеција
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	Зголемен BUN	Ренална инсуфициенција, зголемен креатинин, полиурија			
Нарушувања во репродуктивниот систем и дојки		Вулвовагинални нарушувања			
Општи нарушувања и реакции на местото на апликација	Треска, локализирана болка	Морници, замор, болка на местото на инјектирање, зголемена жед			



Испитувања	Биохемиски: Зголемување на LDH, креатинин киназа, липаза, амилаза или гликемија. Намалување на вкупните протеини, албумини, натриум или калциум. Зголемување или намалување на калиум или бикарбонати Хематологија: Зголемен број на неутрофили или еозинофили. Намален хемоглобин, хематокрит или број на еритроцити. Зголемен или намален број на тромбоцити или бели крвни клетки.	Биохемиски: Зголемување на натриум или калциум. Намалена гликемија. Намалени или зголемени хлориди Хематологија: Зголемен број на ретикулоцити. Намален број на неутрофили			
------------	---	--	--	--	--

*Видете дел 4.4

** Видете дел 43 и 4.5.

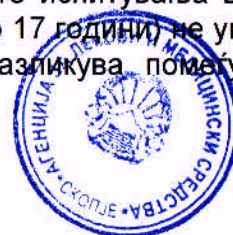
Следните несакани дејства на линезолид се сметале за сериозни во ретки случаи: локализирана болка во абдоменот, транзиторни исхемични напади и хипертензија.

Во контролираните клинички испитувања каде што линезолид е применуван до 28 дена, анемија е регистрирано кај 2.0% од пациентите. Кај пациентите со витално загрозувачки инфекции и пропратни болести, кои биле на терапија со линезолид до 28 дена, анемија е регистрирано кај 2.5% (33/1326) во споредба со 12.3% (53/430) кога терапијата траела повеќе од 28 дена. Сериозна анемија која налагала примена на трансфузија на крв е регистрирана кај 9% (3/33) од пациентите кои примале терапија до 28 дена и кај 15% (8/53) од пациентите кои биле на терапија подолго од 28 дена.

Педијатриска популација

Податоците за безбедноста на линезолид од клиничките испитувања во кои биле вклучени преку 500 педијатриски пациенти (од раѓање до 17 години) не укажуваат на тоа дека безбедносниот профил на линезолид се разликува помеѓу децата и возрасните.

Пријавување на несакани дејства



Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца и до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија (електронски или преку соодветен формулар за пријавување на несакани дејства на лекови)

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не е познат специфичен антидот за лекување на предозирање со линезолид.

До сега не се пријавени случаи на предозирање со линезолид. Меѓутоа, во колку дојде до предозирање, следните информации може да бидат корисни:

Се препорачува примена на супортивни мерки и одржување на гломеруларната филтрација. Околу 30% од дозата се отстранува од циркулацијата во текот на хемодијализата во траење од 3 часа, но не постојат податоци за отстранување на линезолид од циркулацијата преку перитонеална дијализа или хемоперфузија. Одредена количина на двата примарни метаболити на линезолид исто така се отстранува од циркулацијата со хемодијализа.

Знаците за токсичност кај стоарци, по примена на доза од 3000 mg/kg/ден биле намалена активност и атаксија. Кај кучиња, по примена на доза од 2000 mg/kg дошло до појава на повраќање и тремор.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:
Останати антибактериски лекови
АТС Код: J01XX08

Општи карактеристики

Линезолид е синтетски антибактериски лек кој припаѓа на новата група антибактериски лекови под називот оксазолидинони. Линезолид поседува *In vitro* активност против аеробните Грам позитивни бактерии и анаеробните микроорганизми. Линезолид со уникатен механизам на дејство, селективно ја инхибира синтезата на протеини во бактериските клетки. Специфично, тој се врзува за одредено место на бакетрискиот ѕид (23S, 50S субединици) и на тој начин го спречува стварањето на функционален 70S комплекс кој претставува клучна компонента за почетокот на транслацијата.

Постантибиотскиот ефект на линезолид (PAE) во *In vitro* услови за *Staphylococcus aureus* изнесува околу 2 h. Во *In vivo* услови PAE за *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* изнесува 3.6 h, односно 3.9 h. Во испитувањата на животни клучен фармакодинамски параметар за ефикасноста било времето во текот на кое концентрациите на линезолид во плазмата биле над минималните инхибиторни концентрации (МИК) за одреден патоген.

Пресечни точки



Према препораката на Европскиот комитет за испитување на осетливоста на антибиотиците (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) граничните вредности за МИК се:

- За стафилококи и ентерококи: осетливи ≤ 4 mg/l; резистентни: > 4 mg/l
- За стрептококи *вклучувајќи и *S. pneumoniae*): осетливи ≤ 2 mg/l; резистентни: > 4 mg/l

Пресечните точки за МИК независно од врстата на бактериите се: осетливи ≤ 2 mg/l; резистентни: > 4 mg/l.

Овие гранични вредности се одредени главно на основа на фармакокинетските и фармакодинамските податоци и не зависат од МИК за специфичните врсти. Треба да се користат само за оние бактерии за кои не постојат дефинирани гранични вредности и не треба да се користат за бактерии за кои не се препорачува тестирање на осетливоста.

Осетливост

Преваленцата на стекната резистентност за одредени бактерии може да варира географски и да се менува во текот на времето, поради што се пожелни локални податоци за резистентноста, посебно кога се работи за лекување на тешки инфекции.

Категорија
Организми кои се осетливи на линезолид
<u>Аеробни Грам-позитивни бактерии:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> *, <i>Staphylococcus aureus</i> *, коагулаза негативни стафилококи, <i>Streptococcus agalactiae</i> *, <i>Streptococcus pneumoniae</i> *, <i>Streptococcus pyogenes</i> *, стрептококи од групата С и стрептококи од групата G.
<u>Анаеробни Грам-позитивни бактерии:</u> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> и <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Организми кои се резистентни на линезолид <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria</i> spp, <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Pseudomonas</i> spp.

*Клиничката ефикасност е докажана за осетливи соеви во одобрените индикации.

Во *in vitro* услови линезолид е исто така активен против *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Меѓутоа, безбедноста и ефикасноста на линезолид во терапијата на инфекции предизвикани од овие бактерии до сега не е потврдена во адекватно контролирани клинички испитувања.

Резистенција

Вкрстена резистенција

Поради единствениот механизам на дејство на линезолид, вкрстената резистенција со антибиотици од другите групи е мошне ретка. *In vitro* студиите со клинички изолирани соеви (вклучувајќи метицилин-резистентни стафилококи, ванкомицин-резистентни ентерококи и пеницилин- и еритромицин-резистентни стрептококи) покажале дека линезолид е активен против бактериите кои се резистентни на една или повеќе група на антибиотици.

Резистенцијата на линезолид е поврзана со точкастата мутација на 23S rRNA.



Како и кај примената на други антибиотици во лекувањето на тешки инфекции залекување и/или при нивна долготрајна примена, и при употребата на линезолид може да дојде до ненадејно намалување на осетливоста на причинителот. Резистенцијата на линезолид е пријавена за: ентерококи, *Staphylococcus aureus* и коагулаза негативните стафилококи. Оваа резистенција главно е поврзана со долготрајната примена на линезолид и присуството на протеолитички материјал или недрениран апсцес. Кога во болнички услови ќе се изолира микроорганизам резистентен на антибиотици треба веднаш да се спроведат адекватни мерки за контрола на инфекцијата.

Податоци од клинички испитувања

Испитувања на педијатриска популација:

Во отворено испитување кај деца (од раѓање до 11 години) компарирана е ефикасноста на линезолид (10 mg/kg на 8 часа) и ванкомицин (10-15 mg/kg на 6-24 часа) во лекувањето на инфекции предизвикани од Грам-позитивни патогени за кои се знаело или претпоставувало дека се резистентни (нозокомијална пневмонија, комплицирани инфекции на кожата и меките ткива, бактериемија поврзана со катетер, бактериемија од непознат причинител и др. Инфекции). Фреквенцијата на излекување изнесувала 89.3% (134/150) за линезолид и 84.5% (60/71) за ванкомицин (95%CI> -4.9,14.6).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Zenix® содржи (s)-linezolid које биолошки активен и се метаболизира до неактивни деривати.

Апсорпција

Апсолутната биорасположивост на линезолид по перорална и интравенска примена изнесува околу 100%.

После интравенска примена на линезолид во доза од 600 mg два пати дневно до постигнување на состојба на рамнотежа, C_{max} изнесувал 15.1 ± 2.5 mg/ml, а C_{min} 3.68±2.68 mg/l.

Во друго испитување по перорална примена на линезолид 600 mg два пати на ден до постигнување на состојба на рамнотежа C_{max} изнесувал 21.2 ± 5.8 mg/ml, а C_{min} 6.15±2.94 mg/l. Состојба на динамичка рамнотежа на концентрациите била постигната вториот ден од дозирањето.

Дистрибуција

Кај здрави доброволци, волуменот на дистрибуција во состојба на динамичка рамнотежа изнесува 40-50 l, што одговара на вкупната телесна течност. Врзувањето за плазматските протеини е 31% и не е концентрациски зависно.

После повеќекратно дозирање кај здрави доброволци, концентрации на линезолид се измерени во разни телесни течности. Односот на концентрациите на линезолид во плунката и потта наспроти концентрациите во плазмата изнесува 1.2:1.0, односно 0.55:1.0. Односот на концентрациите во епителната течност и алвеоларните клетки во белите дробови наспроти концентрациите во плазмата изнесува 4.5:1.0, односно



0.15:1.0 (Стах во состојба на динамичка рамнотежа). Во мала студија кај испитаници со со вентрикуларно-перитонеални шантови и неинфламрани менинги, однос на концентрацијата на линезолид (Стах, после повеќекратно дозирање) во цереброспиналната течност наспроти концентрациите во плазмата изнесува 0.7:1.0 (Стах после повеќекратно дозирање)..

Биотрансформација

Линезолид примарно се метаболизира со оксидација на морфолинскиот прстен, после што се формираат два неактивни деривата на карбоксилна киселина: метаболит на аминокетоксоектна киселина (PNU-142586) и метаболит на хидроксиетилглицин (PNU-142586). Метаболитот хидроксиетилглицин (PNU-142586) е предоминантно хуман метаболит за кој се смета дека настанува по пат на неензимска реакција. Метаболитот аминокетоксоектна киселина (PNU-142300) е застапен во помала мера. Исто така, опишани се и други минорни неактивни метаболити.

Елиминација

Кај пациенти со нормална бубрежна функција или со слабо до умерена бубрежна инсуфициенција, линезолид се излучува главно во урината како PNU-142586 (40%), матичен лек (30%) и PNU-142300 (10%).

Матичниот лек практично не се наоѓа во фецесот, за разлика од метаболитите PNU-142586 и PNU-142300 кои се наоѓаат во фецесот во приближно 6% односно 3% од применетата доза. Полувремето на елиминација на линезолид просечно изнесува 5-7 часа.

На нереналниот клиренс отпаѓа околу 65% од вкупниот клиренс на линезолид. Регистриран е мал степен на нелинеарност во клиренсот по зголемување на дозата на линезолид. Се смета дека причина за тоа е намалениот ренален и неренален клиренс, до што доаѓа поради високите концентрации на линезолид. Меѓутоа, разликата во клиренсот е незначителна и не влијае на промената на полувремето на елиминација.

Специјални популации

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

По примена на една доза од 600 mg, концентрациите на двата примарни метаболити на линезолид во плазмата се 7-8 пати повисоки кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин <30 ml/min). Меѓутоа, не е регистрирано зголемување на концентрацијата на матичниот лек. Иако главните метаболити донекаде се елиминираат со хемодијализа, нивната концентрација во плазмата после дијализа е и понатаму значајно поголема во споредба со концентрациите кај пациенти со нормална функција на бубрезите или со слаба до умерена бубрежна инсуфициенција.

После неколку дена на дозирање на линезолид кај 24 пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција, од кои 21 биле на редовна хемодијализа, максималните концентрации на двата главни метаболити биле за околу 10 пати поголеми во однос на концентрациите кај пациенти со нормална бубрежна функција. Максималните концентрации на линезолид не биле променети.



Клиничкото значење на овие наоди за сега не е јасно поради ограничениот број на податоци за безбедната примена на линезолид кај овие пациенти (видете дел 4.2 и дел 4.4).

Пациенти со инсуфициенција на црниот дроб

Врз основа на ограничените податоци може да се заклучи дека фармакокинетиката на линезолид и неговите метаболити PNU-142300 и PNU-142586 не е променета кај пациенти со слаба до умерена инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh klasa A или B). Фармакокинетиката на линезолид кај пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh klasa C) не е утврдена. Имајќи во предвид дека линезолид се метаболизира по неензимски пат, оштетувањата на функцијата на црниот дроб не би требало значајно да го пореметат неговиот метаболизам (видете дел 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација (< 18 години)

Поради ограничениот број на податоци за ефикасноста и безбедноста на линезолид кај деца и адолесценти до 18 години, не се препорачува негова примена кај оваа старосна група (видете дел 4.2). Потребни се додатни испитувања за да се потврди безбедноста и да се утврди ефикасниот режим на дозирање на линезолид.

Фармакокинетските студии покажале дека по еднократно или повеќекратно дозирање кај деца (од 1 недела до 12 година), клиренсот на линезолид (во однос на телесната маса) бил поголем отколку кај возрасните и се намалува со возраста.

Кај деца на возраст од 1 недела до 12 години примената на линезолид во доза до 10 mg/kg на 8 часа, одговара на доза од 600 mg два пати на ден кај возрасни.

Кај новороденчиња на возраст до 1 недела, системскиот клиренс на линезолид (во однос на телесната маса) брзо расте во првата недела од животот. Со самото тоа, во колку новороденчето прими 10 mg/kg на 8 часа на ден, концентрацијата на линезолид ќе биде најголема првиот ден по примената, но акумулација на лекот во организмот не се очекува, бидејќи клиренсот на линезолид брзо се зголемува во првата недела од животот.

Кај адолесценти на возраст од 12 до 17 години, фармакокинетиката на линезолид во доза од 600 mg на 12 часа е слична како кај возрасните по примената на истата доза на лекот. Со самото тоа, адолесцентите кои примиле 600 mg на 12 часа ќе имаат иста експозиција на лекот како и возрасните после примена на истата доза.

Кај педијатриски пациенти со ветрикулоперитонеални шантови кои примале линезолид во доза од 10 mg/kg на 12 часа или 8 часа, регистрирани се варијабилни концентрации на линезолид во цереброспиналната течност, како после една доза така и после повеќекратна примена на линезолид. Тераписки концентрации на линезолид во цереброспиналната течност не биле постигнати или одржувани кај сите пациенти. Поради тоа не се препорачува примена на линезолид кај педијатриски пациенти со инфекции на централниот нервен систем.

Постари пациенти

Фармакокинетиката на линезолид не била значајно променета кај пациентите на возраст постари од 65 години.

Пациенти од женски пол

Кај жени волуменот на дистрибуција е нешто помал отколку кај мажите и просечниот клиренс е намален за околу 20% (по корекција према телесната маса).



Концентрациите во плазмата се поголеми кај жените, што делумно може да биде предизвикано од разликите во телесната маса. Имајќи во предвид дека полувремето на елиминација на линезолид не се разликува значајно кај мажите и жените, не се очекува пораст на концентрациите во плазмата над границата на добра подносливост, поради што не е потребна корекција на дозата кај жените.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Кај возрасни стаорци од машки пол, линезолид во концентрации слични на оние кои се постигнуваат кај луѓе, предизвикува намалување на фертилитетот и способноста за репродукција. Кај полово зрелите единки овие ефекти се реверзибилни. Меѓутоа, кај младите единки третирани со линезолид непосредно пред периодот на постигнување на полова зрелост, наведените ефекти се иреверзибилни. Регистрирана е појава на абнормална морфологија на сперматозоидите во тестисите кај возрасните стаорци од машки пол, како и хипертрофија и хиперплазија на клетките на епидидимисот. Се смета дека линезолид го ремети созревањето на сперматозоидите кај стаорците. Не е регистрирана појава на хипертрофија на епидидимисот кај кучињата третирани со линезолид во тек на 1 месец, но се приметени промени на простата, тестисите и епидидимисот.

Репродуктивните студии кај глувци и стаорци не покажале тератоген ефект на линезолид во концентрации 4 пати поголеми и еднакви на концентрациите кои се очекуваат кај луѓе.

Истите концентрации на линезолид предизвикуваат мајчина токсичност кај глувци и се поврзани со зголемување на ембрионална смрт, смрт кај потомството, намалена родилна телесна маса и со егзацербација на нормална генетска предиспозиција према варијации на стернумот кај глувци. Кај стаорци е приметена незначителна мајчина токсичност во концентрации кои се помали од очекуваните кај луѓе. Регистрирана е незначителна фетална токсичност која се манифестира со намалување на телесната маса, пореметена осификација на еден дел од стернумот, намалено преживување на потомството и супорено созревање. После парење на истите потомци, регистриран е намален фертилитет. Студиите кај зајаци покажале дека намалена родилна телесна маса постои доколку постоела мајчина токсичност при мали концентрации на линезолид (0.06 од оние кои се очекуваат кај луѓе, на база на максималните концентрации).

Студиите кај женки стаорци во периодот на лактација покажале дека линезолид и неговите метаболити се елиминираат во млекото, каде што постигнуваат концентрации поголеми од плазматските концентрации кај мајката.

Кај стаорци и кучиња линезолид доведува до појава на реверзибилна миелосупресија.

Пероралната примена линезолид, во доза од 80 mg/kg/ден кај стаорци во тек на 6 месеци доведува до иреверзибилна минимална до благо аксонска дегенерација на n.ishiadicus. Минимална дегенерација на n.ishiadicus исто така е регистрирана кај еден мажјак после примена на иста доза, после три месеци. Спроведена е сензитивна морфолошка процена на постоењето на дегенерација на оптичкиот нерв. Регистрирана е минимална до умерена дегенерација на оптичкиот нерв кај 2 од вкупно 3 мажјака стаорци после примена на линезолид во тек на 6 месеци, но директна поврзаност со примената на лекот не е регистрирана под сомнение поради акутната природа на наодите и асиметричната дистрибуција. Дегенерацијата на



оптичкиот нерв хистолошки била слична на спонтаната унилатерална дегенерација на оптичкиот нерв кај постарите стаорци и може да претставува егзацербација на чести пропратни промени.

Претклиничките податоци базирани на студиите на токсичност по повторувани дози , студиите по еднократно дозирање и студиите на генотоксичност не укажуваат на посебна опасност од примената на линезолид кај луѓе освен оние кои се веќе наведени во другите делови од “Збирниот извештај за особините на лекот”.

Студиите на канцерогеност/онкогеност не се спроведени поради краткиот период на примена на линезолид кај луѓе и отсуството на генотоксичност во стандардните студии.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

- Глукоза, монохидрат
- Натриум-цитрат дихидрат
- Лимунска киселина, безводна
- Натриум-хидроксид (за подесување на pH)
- Хлороводородна киселина, концентрирана (за подесување на pH)
- Вода за инјекции

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Адитивите не смеат да се додаваат во овој раствор. Во колку се дава истовремено со други лекови, секој лек треба да се дава одвоено, во согласност со препораките за нивната примена. Исто така, во колку се користи иста интравенска линија за инфузија за повеќе лекови, линијата треба да се испере пред и после примената на линезолид со компатибилен раствор за инфузија (види дел 6.6).

Zenix растворот за инфузија е физички инкомпатибилен со следните лекови: амфотерицин Б, хлорпромазин-хидрохлорид, диазепам, пентамидин-изетионат, еритромицин-лактобионат, фенитоин-натриум и триметоприм/сулфаметоксазол. Исто така, овој раствор е хемиски инкомпатибилен со цефтриаксон натриум.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пред отварање:

Три (3) години од датумот на производство.

После првото отварање:

Од микробиолошка гледна точка треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, одговорноста за времето и условите на чување пред употреба ги превзема корисникот.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење означен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C. Шишето да се чува во надворешното пакување



со цел да се заштити од светлина.

Да не се замрзнува!!

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

Шише од безбојно стакло тип I затворено со затворац од бромобутил гума и flip off капа во заштитна алуминиумска фолија. Картонска кутија со едно шише од 300 ml.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Zenix растворот за инфузија е наменет за еднакратна употреба. Пред употребата растворот треба да се прегледа и да се користи само до колку е бистар и без видливи онечистувања.

Целокупната неискористена количина од лекот или отпадниот материјал по неговата употреба треба да се отстрани во склад со важечките прописи.

Zenix растворот за инфузија е компатибилен со следните раствори за инфузија: 5% глюкоза, 0.9% натриум-хлорид, Рингер-лактат (Хартманов раствор за инфузија).

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2017 год.

