

**LINZOLID 600 IV INFUSION****(Linezolid 600mg/300ml, dung dịch truyền tĩnh mạch)****KHUYẾN CÁO:****Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.****Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi sử dụng.****Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.****Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.****Để thuốc xa tầm tay trẻ em.****Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.****THÔNG TIN DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ****THÀNH PHẦN:**

Mỗi chai 300ml dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa:

**Hoạt chất:** Linezolid 600mg (tương đương 2mg/ml Linezolid)**Tá dược:** Dextrose khan 15,072 g, natri citrat 0,492 g, acid citric monohydrat 0.255 g, nước pha tiêm vừa đủ 300ml.**DẠNG BAO CHÉ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp chứa 1 chai thủy tinh chứa 300ml dung dịch truyền tĩnh mạch, kèm 1 bộ quang treo và dây truyền dịch.

**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 ký 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 1 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:

**Vi khuẩn nhạy cảm:****Vi khuẩn hiếu khí Gram (+):** *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*\*, *Staphylococcus aureus*\*, tụ cầu coagulase (-), *Streptococcus agalactiae*\*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, *Streptococcus* nhóm C, *Streptococcus* nhóm G.**Vi khuẩn ký khí Gram (+):** *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, Các loài *Peptostreptococcus*.**Vi khuẩn đề kháng*****Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, Các loại *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, Các loại *Pseudomonas*.**

\* 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.

**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<sub>max</sub> và C<sub>min</sub> của linezolid trong huyết tương (trung bình và (SD)) ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 600mg tiêm tĩnh mạch 2 lần mỗi 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 hồi so với trong huyết tương là 1,2:1,0 và 0,55:1,0. Tỷ lệ linezolid trong lớp biểu mô và tế bào phế nang so với trong huyết tương tương ứng là 4,5:1,0 và 0,15:1,0, do tại thời điểm xác định C<sub>max</sub> trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Thông tin dược động học trên bệnh nhi đặt lăn lưu não nhất – ổ bụng cho thấy sự dao động nồng độ linezolid trong dịch não tủy sau khi sử dụng liều đơn hoặc liều lặp lại. 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 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-14286 (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 tuyển 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 600mg, 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 < 30ml/ 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 600mg 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 nhẹ đến trung bình.

### **Bệnh nhân suy gan**

Số liệu hạn chế cho thấy được 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 được 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 coi là sẽ làm thay đổi đáng kể chuyển hóa của thuốc.

### **Trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi)**

Trên thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi), được động học của linezolid tương tự như ở người lớn khi dùng liều 600mg. Do vậy, lượng thuốc trong cơ thể ở thanh thiếu niên khi dùng 600mg linezolid, 12 giờ 1 lần sẽ tương tự ở người lớn khi dùng cùng mức liều.

Ở trẻ từ 1 tuần đến 12 tuổi, dùng 10mg/kg cách 8 giờ một lần sẽ thu được tổng lượng thuốc trong cơ thể tương tự ở người lớn khi dùng liều 600mg 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 đầu tiên. Do vậy, trẻ sơ sinh dùng 10mg/kg cách 8 giờ một lần sẽ có tổng lượng thuốc trong cơ thể lớn nhất và 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 của người phụ nữ không tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân dung nạp tốt nên không cần thiết phải hiệu chỉnh liều.

## **CHỈ ĐỊNH**

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 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 (-)

- Viêm phổi bệnh viện

- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm nặng có biến chứng
- Nhiễm khuẩn gây bởi *Enterococcus faecium* đã kháng vancomycin, bao gồm cả trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời.

#### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Thuốc dùng đường truyền tĩnh mạch. Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sĩ điều trị.

#### **Liều dùng:**

**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 những trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời	600 mg truyền tĩnh mạch cách 12 giờ một lần	14 đến 28 ngày
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	

**Liều khuyến cáo cho trẻ em (từ lúc mới sinh cho đến 11 tuổi):**

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		
Viêm phổi mắc phải từ cộng đồng, bao gồm cả các trường hợp có nhiễm khuẩn huyết đồng thời	10 mg/kg truyền tĩnh mạch cách 8 giờ một lần	10 đến 14 ngày
Các nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng, bao gồm cả những 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 cách 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.

**Bệnh nhân suy thận nặng (VD: độ thanh thải creatinin <30 ml/phút):** Không cần hiệu chỉnh liều. Do ảnh hưởng trên lâm sàng 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 thải phân máu, nên dùng linezolid sau khi thải phân vì có khoảng 30% liều linezolid bị thải trừ trong vòng 3 giờ thải phân. Các chất chuyển hóa chính của linezolid bị thải trừ một phần trong

quá trình thâm phân nhưng nồng độ các chất chuyển hóa này vẫn còn tương đối cao sau quá trình thâm 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 thâm 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 thâm phân phúc mạc liên tục (CAPD) hoặc các phương pháp điều trị thay thế trong trường hợp suy thận (ngoài thâm 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 một lý thuyết.

#### **Cách dùng:**

Linezolid truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút. **Không sử dụng dung dịch 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 một thuốc.

Sản phẩm được đóng chai dùng đơn liều, có thể dùng truyền trực tiếp, không cần pha loãng với các dịch truyền khác.

#### **Tương ky:**

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

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với linezolid hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Không sử dụng linezolid cho các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase A hoặc B (ví dụ: phenelzin, isocarboxazid, selegilin, moclobemid) 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 tế bào ưa crôm, u ung thư, nhiễm độc do tuyển 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, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc kháng thụ thể serotonin 5-HT<sub>1</sub> (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 dừng việc cho bú sữa mẹ trước và trong khi dùng thuốc.

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**

##### **Ức chế tuy xương**

Ức chế tuy 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 thâm 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 tuy 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 bắt kè công

thức máu ban đầu là bao nhiêu.

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 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 tỷ 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.**

Tỷ lệ tử vong cao hơn đã được thấy trên bệnh nhân điều trị bằng linezolid, so với vancomycin /dicloxacillin/oxacillin, trong một nghiên cứu mở trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có đặt ống thông nội mạch. 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. 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 *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.

#### **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 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.

#### **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 Linezolid, 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 Linezolid lâu hơn thời gian khuyến cáo 28 ngày, cần giám sát chức năng thị giác của họ thường xuyên.

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 Linezolid. 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.

#### **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.

#### **Sử dụng thực phẩm có nhiều tyramin**

Bệnh nhân nên được khuyến cáo không nên sử dụng lượng lớn thực phẩm có nhiều tyramin.

#### **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 loại vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc.

#### **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.

Chỉ nên dùng linezolid cho bệnh nhân suy gan nặng khi lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ có thể gặp.

#### **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 độ dự kiến ở người và tác động này là có thể phục hồi.

#### **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 tiêu 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**

Sản phẩm LINZOLID 600 IV Infusion có chứa glucose, điều này cần được lưu ý cho bệnh nhân tiêu đường hoặc có các bệnh khác liên quan đến không dung nạp glucose.

Sản phẩm LINZOLID 600 IV Infusion có chứa natri. Lượng natri này cần được chú ý đối với bệnh nhân đang phải kiểm soát lượng natri trong chế độ ăn.

#### **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ 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 cổng không cho thấy ảnh hưởng gây dị tật thai nhi. Độ tính nhẹ trên thai nhi chỉ được quan sát thấy trên chuột nhắt ở mức liều gây độc như với chuột mẹ. Trên chuột cổng, độ 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 cổng. 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.

##### **Phụ nữ cho con bú**

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 dừng việc cho bú sữa mẹ trước và trong khi dùng thuốc.

#### **TÁC DỤNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Bệnh nhân cần được cảnh cáo về khả năng hay bị chóng mặt hoặc triệu chứng suy giảm thị lực khi dùng linezolid và cần được khuyến cáo không lái xe hay vận hành máy móc nếu có những triệu chứng đó xảy ra.

#### **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.

##### **Khả năng tương tác thuốc gây tăng huyết áp**

Ở những tình nguyện viên khỏe mạnh có huyết áp bình thường, linezolid thúc đẩy việc tăng huyết áp gây ra bởi pseudoephedrin hoặc phenylpropanolamin hydrochlorid. Khi linezolid được dùng với pseudoephedrin hoặc phenylpropanolamin, việc này dẫn đến 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. Cần cẩn thận lượng giả 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 khỏe mạnh. Những đối tượng này được sử dụng dextromethorphan (hai liều 20mg cách nhau 4 giờ) kèm theo hoặc không kèm theo linezolid. Không có triệu chứng nào của hội chứng serotonin (lú lẩn, 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 của 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 chống chỉ định, việc quản lý các bệnh nhân được điều trị với linezolid và các thuốc serotonergic là thiết yếu.

### **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 hóa bởi cytochrom P450**

Không phát hiện thấy Linezolid được chuyển hóa 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 khỏe 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 Cmax 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.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)**

Số liệu 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 (6,30%) 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.

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 ( $\geq 1/1.000$  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).

### **Thường gặp, $1/10 > ADR \geq 1/100$**

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm candida miệng, candida âm đạo, nhiễm nấm.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: thiếu máu \*

Rối loạn tâm thần: mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu, thay đổi vị giác (thấy vị kim loại), chóng mặt

Rối loạn mạch: Cao huyết áp

Rối loạn dạ dày, ruột: Tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng cục bộ hoặc toàn bộ, táo bón, khó tiêu

Rối loạn gan mật: ngứa, phát ban

Rối loạn thận và tiết niệu: sốt, đau cục bộ

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.

Huyết học: 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.

### **Ít gặp, 1/100 > ADR ≥ 1/1.000**

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Viêm âm đạo  
 Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu\*, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu \*, tăng bạch cầu ái toan.  
 Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: hạ natri huyết.  
 Rối loạn hệ thần kinh: Co giật\*, giảm cảm giác, dị cảm  
 Rối loạn về mắt: Mờ mắt\*  
 Rối loạn tai và tai trong: Ủ tai  
 Rối loạn tim: loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh)  
 Rối loạn mạch: Cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, viêm tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối  
 Rối loạn dạ dày, ruột: Viêm tụy, viêm dạ dày, chướng bụng, khô miệng, viêm lưỡi, phân lỏng, viêm miệng, mất màu hoặc rối loạn về lưỡi  
 Rối loạn gan mật: Tăng bilirubin toàn phần  
 Rối loạn da và mô dưới da: Mày đay, viêm da, toát mồ hôi  
 Rối loạn thận và tiết niệu: 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: ớn lạnh, mệt mỏi, đau nơi tiêm, khát nhiều  
 Chỉ số xét nghiệm: Hóa học: Tăng natri hoặc calci. Giảm glucose lúc không đói. Tăng hoặc giảm chlorid;  
Huyết học: Tăng số lượng tế bào lưỡi. Giảm bạch cầu trung tính.

### **Hiếm gặp, 1/1.000 > ADR ≥ 1/10.000**

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh, bao gồm viêm đại tràng giả mạc \*  
 Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm toàn thể huyết cầu\*  
 Rối loạn về mắt: Thay đổi vùng khuyết trong thị trường  
 Rối loạn dạ dày, ruột: mất màu bě mặt răng  
**Không bliết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có):**  
 Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: ức chế tuy xương\*, thiếu máu hồng cầu to\*  
 Rối loạn hệ miễn dịch: Sốc phản vệ  
 Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: nhiễm acid lactic\*  
 Rối loạn hệ thần kinh: hội chứng serotonin\*\*, bệnh thần kinh ngoại biên \*  
 Rối loạn về mắt: bệnh thần kinh thị giác\*, viêm thần kinh thị giác\*, giảm thị lực\*, nhìn mờ\*, thay đổi khả năng nhìn màu sắc\*  
 Rối loạn da và mô dưới da: Rối loạn phồng rộp giống như hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch, rụng lông/tóc.

\* Xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng"

\*\* Xem mục "Chống chỉ định" và "Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác"

### **Nhóm bệnh nhân**

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

### **QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:**

Chưa có báo cáo về trường hợp quá liều trên người. Dấu hiệu của ngộ độc ở chuột sau khi dùng liều linezolid 3000 mg/kg/ngày là giảm hoạt động và mất điều hòa trong khi triệu chứng quá liều ở chó được điều trị bằng linezolid 2000 mg/kg/ngày là nôn và run. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy nhiên, các thông tin sau có thể hữu ích: nên chăm sóc tích cực cùng với duy trì lọc cầu thận. Khoảng 30% liều dùng linezolid được loại trừ trong vòng 3 giờ chạy thận nhân tạo, nhưng không có số liệu về thải trừ linezolid bằng thẩm phân phúc mạc và lọc máu hấp phụ. Hai chất chuyển hóa chính của linezolid cũng bị loại bỏ khi thẩm tách máu.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:**

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

### **BẢO QUẢN:**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo. Tránh ánh sáng và không làm đông lạnh.

### **HẠN DÙNG:**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfd. Date), hạn dùng (Exp. Date).

Ngày hết hạn sử dụng là ngày cuối cùng của tháng ghi trên bao bì.

Sản xuất tại Băng-la-đét bởi:

**INCEPTA PHARMACEUTICALS LTD.**

Dewan Idris Road, Zirabo, Savar, Dhaka, Bangladesh.