

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zyvoxid 100mg/5ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pēc izšķīdināšanas 123 mililitros ūdens, katros 5ml ir 100 mg linezolīda (*Linezolidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Baltas vai iedzeltenas granulas ar apelsīnu garšu

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nozokomiāla pneimonija.
Sadzīvē iegūta pneimonija.

Zyvoxid indicēts sadzīvē iegūtas pneimonijas un nozokomiālas pneimonijas ārstēšanai, ja zināms vai paredzams, ka izraisītājs ir pret šo antibiotiku jutīga grampozitīva baktērija. Lai noteiktu, vai *Zyvoxid* ir piemērots ārstēšanai, jāņem vērā mikrobioloģisko testu rezultāti vai informācija par to, cik izplatīta ir grampozitīvo baktēriju rezistence pret antibakteriāliem līdzekļiem. (Par konkrētu mikroorganismu jutību skatīt apakšpunktu 5.1).

Linezolīds nav aktīvs pret gramnegatīvu patogēnu izraisītām infekcijām. Gadījumos, kad vienlaikus tiek atrasts vai ir iespējams gramnegatīvs patogēns, papildus jāuzsāk specifiska terapija pret gramnegatīvām baktērijām.

Komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas (skatīt apakšpunktu 4.4)

Zyvoxid indicēts komplikētu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanai **vienīgi tad**, ja mikrobioloģisko testu rezultāti apstiprina, ka infekcijas izraisītājs ir jutīga grampozitīva baktērija.

Linezolīds nav aktīvs pret gramnegatīvu patogēnu izraisītām infekcijām. Ja pacientiem ar komplikētu ādas un mīksto audu infekciju ir zināma vai iespējama papildus gramnegatīvu baktēriju izraisīta infekcija, linezolīdu drīkst lietot tikai tad, ja nav iespējama alternatīva ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.4). Šādos gadījumos papildus jāuzsāk ārstēšana pret gramnegatīvām baktērijām.

Linezolīdu drīkst sākt lietot tikai slimnīcas apstākļos un pēc konsultācijas ar atbilstošu speciālistu, piemēram, infektologu- klīnisko mikrobiologu.

Jāievēro pastāvošie norādījumi par antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Sākotnējai terapijai var izmantot *Zyvoxid* šķīdumu infūzijām, apvalkotās tabletes vai iekšķīgi lietojamo suspensiju.

Pacientiem, kam terapiju sāk ar parenterāli lietojamu preparātu, attiecīgu klīnisko indikāciju gadījumā to var nomainīt ar iekšķīgi lietojamu zāļu formu. Tā kā linezolīda iekšķīgi lietojamo zāļu formu biopieejamība ir aptuveni 100%, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ieteicamās devas un ārstēšanās ilgums pieaugušiem

Ārstēšanās ilgums atkarīgs no izraisītāja, infekcijas vietas un tās smaguma pakāpes, kā arī no pacienta klīniskās atbildes reakcijas.

Sekojošie ārstēšanās ilguma ieteikumi atbilst klīniskajos pētījumos lietotajiem. Dažu tipu infekcijām var būt piemērots īsāks terapijas laiks, taču klīniskos pētījumos tas nav novērtēts.

Maksimālais ārstēšanās ilgums ir 28 dienas. Linezolīda drošums un efektivitāte, ja to lieto ilgākā laika periodā nekā 28 dienas, nav pētīts (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ja infekcija noris ar bakteriēmiju, ieteiktās devas vai ārstēšanās ilgumu palielināt nevajag.

Ieteicamās devas infūzijas šķīdumam un tabletēm/granulām iekšķīgi lietojamai suspensijai ir vienādas, proti, šādas:

Infekcijas veids	Deva	Terapijas ilgums
Nozokomiāla pneimonija	600 mg divas reizes dienā	10–14 dienas pēc kārtas
Sadzīvē iegūta pneimonija		
Komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas	600 mg divas reizes dienā	

Devas bērniem. Ir pārāk maz datu par linezolīda farmakokinētiku, lietošanas drošumu un efektivitāti bērniem un jauniešiem (<18 gadu veciem), lai noteiktu ieteicamo devu (skatīt apakšpunktu 5.2). Tādēļ, kamēr nav pieejami jauni dati, linezolīda lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

Devas gados vecākiem cilvēkiem. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Devas pacientiem ar nieru mazspēju. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Devas pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju ($CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$). Devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā nav zināms, cik klīniski nozīmīga ir divu galveno linezolīda metabolītu būtiski (līdz 10 reizēm) palielinātās ekspozīcijas klīniskā ietekme smagas nieru mazspējas gadījumos, tad linezolīdu šādiem pacientiem lieto sevišķi piesardzīgi un vienīgi tad, kad paredzamais ieguvums atsvēr teorētisko risku.

Sakarā ar to, ka hemodialīzes procesā 3 stundu laikā izvadās ap 30% no linezolīda devas, hemodializējamiem pacientiem linezolīds jāsaņem pēc dialīzes procedūras. Linezolīda galvenie metabolīti pa daļai izvadās hemodialīzes ceļā, tomēr pēc dialīzes šo metabolītu koncentrācija vēl arvien ir ievērojami augstāka nekā pacientiem ar normālām nieru funkcijām un pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes nieru mazspēju.

Tādēļ pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju, kam tiek veikta dialīze, linezolīds lietojams ļoti

uzmanīgi un tikai tādā gadījumā, ja paredzamais ieguvums atsvēr teorētisko risku.

Līdz šim nav gūta pieredze linezolīda lietošanā pacientiem, kuriem tiek veikta hroniska ambulatora peritoneālā dialīze (HAPD) vai alternatīva nieru mazspējas terapija (bez hemodialīzes).

Devas aknu mazspējas pacientiem. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr klīnisko novērojumu par aknu mazspējas gadījumiem ir maz, tādēļ tiek ieteikts šādiem pacientiem lietot linezolīdu vienīgi tad, kad paredzamais ieguvums atsvēr teorētisko risku (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Lietošanas veids

Linezolīda ieteiktās devas jāievada divas reizes dienā intravenozi vai iekšķīgi.

Ievadīšanas ceļš: iekšķīgai lietošanai.

Suspensiju iekšķīgai lietošanai var iedzert ēšanas laikā vai starp maltītēm.

Lai uzņemtu 600 mg devu, jāieņem 30 ml sagatavotās suspensijas (t.i., sešas 5 ml karotes).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret linezolīdu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).

Linezolīdu nedrīkst parakstīt pacientiem, kuri lieto A vai B monoamīnoksidāzi inhibējošus preparātus (piemēram, fenelzīnu, izokarboksazīdu, selegilīnu, moklobemīdu) vai tos lietojuši pēdējo divu nedēļu laikā.

Tad, ja nav pieejama aparatūra rūpīgai asinsspiediena monitorēšanai, linezolīdu nedrīkst parakstīt pacientiem ar tālāk minētiem klīniskajiem stāvokļiem vai līdztekus medikamentozo terapiju:

- nekontrolēta hipertensija, feohromocitoma, karcinoīds, tireotoksikoze, bipolāra depresija, šizoafektīvi traucējumi, akūti apziņas traucējumi;
- līdztekus tiek lietoti serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, tricikliskie antidepresanti, serotonīna 5-HT₁ receptoru agonisti (triptāns), tiešas vai netiešas darbības simpatomimētiskie līdzekļi (ieskaitot adrenergiskos bronhodilatatorus, pseidoefedrīnu un fenilpropanolamīnu), vazopresīvie līdzekļi (piemēram, epinefrīns, norepinefrīns), dopamīnerģiskie līdzekļi (piemēram, dopamīns, dobutamīns), petidīns vai buspirons.

Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka linezolīds un tā metabolīti var nonākt mātes pienā, tādēļ pirms zāļu lietošanas uz visu ārstēšanās laiku jāpārtrauc barot bērnu ar krūti (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Linezolīds ir neselektīvs monoamīnoksidāzes inhibitors (MAOI) ar atgriezenisku iedarbību, tomēr devās, kādās to lieto antibakteriālai terapijai, tam nav nekāda antidepresīva efekta. Pagaidām ir ļoti maz datu par zāļu mijiedarbību un linezolīda drošumu pacientiem, kuriem pamatslimības vai līdztekus lietoto medikamentu dēļ MAO inhibīcija var būt bīstama. Tādēļ tad, ja nav iespējama pacienta rūpīga novērošana un monitorēšana, linezolīda lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

Pacients jāinformē, ka nedrīkst lielos daudzumos lietot ar tiramīnu bagātus produktus (skatīt apakšpunktu 4.5).

Iekšķīgai lietošanai sagatavotā suspensija satur fenilalanīnu (aspartāmu) devā 20mg/5ml, tādēļ tā var būt kaitīga cilvēkiem ar fenilketonūriju. Pacientiem ar fenilketonūriju ieteicams izvēlēties *Zyvoxid* šķīdumu infūzijām vai tabletes.

Bez tam suspensija satur saharozi, mannitolu un nātriju devā 1,7 mg/ml, tādēļ to nedrīkst parakstīt pacientiem ar reti sastopamo pārmantoto fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai pazeminātu saharāzes-izomaltāzes aktivitāti. Tā kā iekšķīgi lietojamā suspensija satur mannitolu, tai var būt neliels laksatīvs efekts. Katros 5 ml produkta ir 8,5 mg nātrija. Šis nātrija daudzums jāņem vērā, ja pacientam diētā tiek kontrolēts nātrija saturs.

Ziņots, ka pacientiem, kas saņēmuši linezolidu, novērota mielosupresija (tostarp anēmija, leukopēnija, pancitopēnija un trombocitopēnija). Līdz galam novērotos gadījumos, pārtraucot lietot linezolidu, hematoloģiskie parametri atgriezās sākotnējā līmenī. Šo efektu risks ir atkarīgs no terapijas ilguma. Trombocitopēnija biežāk rodas pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju neatkarīgi no tā, vai viņiem tiek veikta vai netiek veikta dialīze. Šī iemesla dēļ vērīgi jāseko klīniskajai asins ainai šādos gadījumos: jau iepriekš bijusi anēmija, granulocitopēnija vai trombocitopēnija; vienlaikus tiek lietoti medikamenti, kas var samazināt hemoglobīna līmeni, asins šūnu skaitu vai nelabvēlīgi ietekmēt trombocītu skaitu vai funkcijas; smagas pakāpes nieru mazspēja; terapijas ilgums pārsniedz 10–14 dienas. Šādiem pacientiem drīkst parakstīt linezolidu tikai tad, ja ir iespējams rūpīgi sekot hemoglobīna līmenim, klīniskai asins ainai un trombocītu skaitam.

Ja linezolīda terapijas laikā parādās izteikta mielosupresija, ārstēšana jāpārtrauc, ja vien netiek izlemts, ka absolūti nepieciešams terapiju turpināt. Tādā gadījumā pastāvīgi jāseko asins sastāvam un jāievieš atbilstoša pacienta stāvokļa uzturēšanas sistēma.

Visiem pacientiem, kuri saņem linezolidu, neatkarīgi no tā, kāda viņiem bijusi sākotnējā asins aina, katru nedēļu jāpārbauda klīniskā asins analīze (ieskaitot hemoglobīna līmeni, trombocītu skaitu, kopējo leukocītu skaitu un leukocitāro formulu)

Ziņots, ka pacientiem, kas lietojuši linezolidu, novērota pienskābā acidoze. Pacientiem, kuriem linezolīda lietošanas laikā attīstās tādi metabolās acidozes simptomi kā atkārtots nelabums vai vemšana, sāpes vēderā, zems bikarbonātu līmenis vai hiperventilācija, jāsaņem neatliekama medicīniskā palīdzība.

Īslaicīgas lietošanas pētījumos pacientiem, kuri saņēmuši linezolidu ilgāk nekā maksimāli rekomendētās 28 dienas, novēroti biežāki smagas anēmijas gadījumi. Šādiem pacientiem biežāk bijusi nepieciešama asins pārliešana. Arī pēcreģistrācijas laikā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama asins pārliešana; vairumā gadījumu tas bijis pacientiem, kuri saņēmuši linezolidu ilgāk nekā 28 dienas.

Atklātajos pētījumos smagi slimiem pacientiem ar intravaskulāro katetru saistītām infekcijām palielināta mirstība tika novērota pacientiem, kuri tika ārstēti ar linezolidu, salīdzinot ar vankomicīna/ dikloksacilīna/ oksacilīna kombināciju saņēmušajiem. Galvenais iemesls mirstības rādītāja ietekmēšanā bija grampozitīvas infekcijas esamība ārstēšanas uzsākšanas brīdī.

Mirstības rādītāji bija līdzīgi pacientiem tikai ar grampozitīvu baktēriju izraisītu infekciju (vidējais koeficients 0.96; 95% ticamības intervāls: 0.58- 1.59), bet bija ievērojami augstāki ($p=0.0162$) pacientiem linezolīda lietotāju grupā, kuriem bija cita patogēna izraisīta vai nepatogēna infekcija (vidējais koeficients 2.48, 95% ticamības intervāls: 1.38- 4.46). Vislielākā atšķirība konstatēta terapijas laikā un 7 dienu laikposmā pēc terapijas beigām.

Pētījumu laikā vairāki pacienti linezolīda lietotāju grupā ieguva gramnegatīvu infekciju un mira no gramnegatīvas un polimikrobiālas infekcijas.

Tādēļ komplikētu ādas un mīksto audu infekciju gadījumos linezolīdu drīkst lietot vienīgi pacientiem ar zināmu vai iespējamu papildus gramnegatīvu baktēriju izraisītu infekciju, ja cita ārstēšanas izvēle nav iespējama (skatīt apakšpunktu 4.1.). Šādos gadījumos papildus jāuzsāk ārstēšana pret gramnegatīviem organismiem.

Kontrolētos klīniskos pētījumos netika iesaistīti pacienti ar diabētiskās pēdas bojājumiem, izgulējumiem, išēmiskiem bojājumiem, smagiem apdegumiem vai gangrēnu. Tāpēc pieredze linezolīda lietošanā šo stāvokļu ārstēšanai ir ierobežota.

Īpaši piesardzīgi linezolīds lietojams pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju, turklāt tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsvēr teorētisko risku (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju linezolīdu ieteicams tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsvēr teorētisko risku (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pseudomembranozais kolīts ir novērots gandrīz visu antibakteriālo līdzekļu, arī linezolīda lietošanas sakarā. Tādēļ ir svarīgi apsvērt šīs diagnozes iespēju visos gadījumos, kad pacientam pēc antibakteriāla līdzekļa lietošanas rodas caureja. Ja ir iespējama vai tiek apstiprināta antibiotiku izraisīta kolīta diagnoze, var būt nepieciešams pārtraukt lietot linezolīdu. Noteikti jāsaik atbilstoša ārstēšana.

Linezolīda terapijas ietekme uz normālo floru nav izvērtēta klīniskos pētījumos.

Antibiotisko līdzekļu lietošanas rezultātā dažkārt savairojas pret antibiotikām nejutīgi mikroorganismi. Piemēram, no klīnisko pētījumu dalībniekiem, kuri saņēmuši ieteicamās linezolīda devas, apmēram 3% pacientu pētījuma gaitā šo zāļu lietošanas sakarā attīstījās kandidoze. Ja terapijas laikā rodas superinfekcija, jāveic atbilstoši ārstēšanas pasākumi.

Linezolīda lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to ilgāk par 28 dienām, nav pētīta.

Ir ziņots par perifērās neiropātijas un/ vai optiskās neiropātijas gadījumiem, dažreiz arī par progresējošu redzes zudumu pacientiem, kas ārstēti ar *Zyvoxid*; šie gadījumi galvenokārt bijuši pacientiem, kam terapija bijusi ilgāka nekā maksimāli rekomendētās 28 dienas.

Pacientiem jāiesaka ziņot par tādiem redzes traucējumiem kā izmaiņas redzes asumā, izmaiņas krāsu uztverē, neskaidra redze vai redzes lauka defekts. Tādos gadījumos nepieciešama tūlītēja acu ārsta konsultācija. Ja tiek novērota perifēra un/ vai optiska neiropātija, pirms turpmākās *Zyvoxid* lietošanas šādiem pacientiem jāizvērtē, vai paredzamais ieguvums atsvēr iespējamo risku.

Pieaugušiem žurku tēviņiem linezolīds pie ekspozīcijas, kas ir apmēram tāda pati kā sagaidāmā ekspozīcija cilvēkam, atgriezeniski samazināja auglīgumu un izraisīja patoloģiskas pārmaiņas spermatozoīdu morfoloģijā; linezolīda iespējamā ietekme uz vīriešu reproduktīvo sistēmu nav zināma (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Linezolīds ir neselektīvs monoamīnooksidāzes inhibitoru (MAOI) ar atgriezenisku iedarbību. Pagaidām ir ļoti maz pētīta zāļu mijiedarbība un linezolīda lietošanas drošums pacientiem, kuriem pamatslimības vai līdztekus lietoto medikamentu dēļ MAO inhibīcija var būt bīstama. Tādēļ tad, ja vien nav iespējama recipienta rūpīga novērošana un monitorēšana, linezolīda lietošana šādos apstākļos nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.3).

Veseliem, normotensīviem brīvprātīgiem linezolīda ietekmē pastiprinājās pseidoefedrīna un fenilpropanolamīna hidrohlorīda izraisītais asins spiedienu paaugstinošais efekts.

Linezolīda lietošana līdztekus pseidoefedrīnam vai fenilpropanolamīnam izraisīja sistoliskā asins spiediena celšanos par 30–40mmHg, kamēr, lietojot linezolīdu vienu pašu, sistoliskais spiediens pieauga tikai par 11–15mmHg, lietojot tikai pseidoefedrīnu vai fenilpropanolamīnu, – par 14–18mmHg un, lietojot placebo, – par 8–11mmHg. Atbilstošs pētījums ar hipertensīviem subjektiem nav veikts. Ieteicams uzmanīgi titrēt devu zālēm ar vazopresīvu iedarbību, ieskaitot dopamīnerģiskos līdzekļus, lai iegūtu vēlamo reakciju, ja šīs zāles tiek lietotas vienlaicīgi ar linezolīdu.

Linezolīda potenciālā mijiedarbība ar dekstrometorfānu pētīta veseliem brīvprātīgajiem. Subjekti saņēma dekstrometorfānu (divas 20 mg devas ar 4 stundu intervālu) vienu pašu vai kombinācijā ar linezolīdu. Cilvēkiem, kuri saņēma linezolīdu kopā ar dekstrometorfānu, serotonīna sindroma izpausmes (apjukums, delīrijs, nemiers, trīce, pietvīkums, svīšana, paaugstināta temperatūra) netika novērotas.

Pēcregistrācijas pieredze:

Ziņots par vienu gadījumu, kad pacientam, lietojot vienlaikus linezolīdu un dekstrometorfānu, novērotas serotonīna sindroma izpausmes. Tās novērstas, pārtraucot abu zāļu lietošanu.

Klīniskajā praksē, lietojot linezolīdu kopā ar serotonīna inhibitoriem, par serotonīna sindroma gadījumiem ziņots tika ļoti reti (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8).

Subjektiem, lietojot linezolīdu un mazāk par 100 mg tīramīna, būtiska presora reakcija netika novērota. Tas liecina, ka pilnīgi pietiek ar to, ka pacients linezolīda terapijas laikā ierobežo ar tīramīnu bagātu produktu un dzērienu patēriņu (mazāk lieto, piemēram, nobriedušu sieru, rauga ekstraktus, nedestilētus alkoholiskos dzērienus un fermentētos sojas pupiņu produktus, kā sojas mērce).

Linezolīda metabolismā praktiski nepiedalās citohroma P450 (CYP) enzīmu sistēma, un linezolīds neinhībē nevienu no klīniski nozīmīgām cilvēka CYP izoformām (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linezolīds arī neinducē P450 izoenzīmus žurkām. Tādēļ linezolīda lietošanas gadījumā CYP450 ierosināta zāļu mijiedarbība nav gaidāma.

Linezolīda terapijai vienmērīgu tā koncentrāciju fāzē pievienojot varfarīnu, vidēji par 10% samazinājās maksimālā SNA (*INR*) un par 5% – SNA AUC. Tā kā nav pietiekamu datu par pacientiem, kas lieto kā varfarīnu, tā linezolīdu, nav iespējams novērtēt, vai šai atradei ir klīniska nozīme un, ja tā, tad kāda tā ir.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekamu datu par linezolīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reprodūktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Pastāv potenciāls risks cilvēkam.

Linezolīdu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien pēc tā nav absolūta nepieciešamība, proti, potenciālais ieguvums atsver teorētisko risku.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka linezolīds un tā metabolīti var nonākt mātes pienā, un tādēļ pirms preparāta ordinēšanas uz visu ārstēšanās laiku jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jābrīdina, ka linezolīda lietošanas laikā var reibt galva, iesakot nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, ja rodas reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Šeit sniegtās informācijas pamatā ir dati, kas iegūti klīniskos pētījumos, kuru gaitā vairāk nekā 2000 pieaugušo saņēma ieteiktās linezolidā devas līdz 28 dienām ilgi.

Aptuveni 22% pacientu radās blakusparādības; visbiežāk ziņots par galvassāpēm (2,1%), caureju (4,2%), sliktu dūšu (3,3%) un kandidozi (it īpaši mutes dobuma [0,8%] un maksts [1,1%] kandidozi; skatīt tālāk tabulā).

Kā visbiežākās ar preparāta lietošanu saistītās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta terapija, minētas galvas sāpes, caureja, slikta dūša un vemšana. Sakarā ar blakusparādībām terapiju pārtrauca ap 3% visu pacientu.

>0,1% pacientu novērotās blakusparādības	
Vispārēji traucējumi un ievadīšanas vietas stāvoklis	
Bieži:	Galvassāpes, kandidoze (it īpaši mutes dobuma un maksts kandidoze) vai sēnīšu infekcija
Retāk:	Lokālas vai difūzas sāpes vēderā, drebuļi, vājums, drudzis, sāpes injekcijas vietā, flebīts/tromboflebīts, lokalizētas sāpes
Asins un limfātiskās sistēmas slimības	
Retāk:	(pēc klīnicistu ziņojumiem): Eozinofīlija, leukopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija
Metabolisma un barošanās slimības	
Bieži:	Novirzes aknu funkcionālajos testos
Nervu sistēmas slimības	
Retāk:	Reiboņi, hipoestēzija, bezmiegs, parestēzija
Maņu uztveres traucējumi	
Bieži:	Garšas izmaiņas (metāliska garša mutē)
Retāk:	Neskaidra redze, džinkstoņa ausīs
Sirds un asinsvadu slimības	
Retāk:	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta slimības	
Bieži:	Caureja, slikta dūša, vemšana
Retāk:	Aizcietējums, mutes kalšana, dispepsija, gastrīts, glosīts, pastiprināta slāpju sajūta, šķidra vēdera izeja, pankreatīts, stomatīts, mēles krāsas maiņa vai patoloģija
Ādas slimības	
Retāk:	Dermatīts, pastiprināta svīšana, nieze, izsitumi, nātrene
Uroģenitālas slimības	
Retāk:	Vulvovagināla patoloģija, poliūrija, vaginīts
Novirzes laboratoriskos rādītājos (atbilstoši patoloģiskas atrades definējumiem klīniskos pētījumos) ar biežumu >0,1%	
Biokīmiskie testi	
Bieži:	Paaugstināts AST, ALT, LDH, alkāliskās fosfatāzes, urīnvielas slāpekļa (BUN), kreatīnkināzes, lipāzes, amilāzes, postprandiālās glikozes līmenis. Samazināts kopējā proteīna, albumīnu, nātrija vai kalcija daudzums.
Retāk:	Paaugstināts/ pazemināts kālija vai bikarbonātu līmenis Paaugstināts kopējā bilirubīna, kreatinīna, nātrija vai kalcija līmenis. Samazināts postprandiālās glikozes līmenis. Paaugstināts/ pazemināts hlorīdu daudzums
Klīniskā asins aina	
Bieži:	Palielināts neitrofilu vai eozinofilu skaits. Samazināts hemoglobīna daudzums, hematokrīta rādītājs vai eritrocītu skaits. Paaugstināts/ pazemināts trombocītu vai leukocītu skaits

Retāk:	Samazināts neitrofilu skaits
<u>Bieži</u> >1/100 un <1/10 jeb >1% un <10% gadījumos	Retāk >1/1000 un <1/100 jeb >0,1% un <1% gadījumos

Atsevišķos gadījumos reģistrēti nopietni šādu blakusparādību gadījumi: lokālas sāpes vēderā, transitīvas išēmiskas lēkmes, hipertensija, pankreatīts un nieru mazspēja.

Klīnisko pētījumu laikā saņemts tikai viens ziņojums par aritmijas (tahikardijas) gadījumu saistībā ar zāļu lietošanu. Krampji novēroti 10 pacientiem, nevienā gadījumā tie netika uzskatīti par medikamentu izraisītiem krampjiem.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, lietojot linezolīdu ilgāk par 28 dienām, anēmiju novēroja mazāk nekā 0.1% pacientu. Īslaicīgas lietošanas pētījumu programmā pacientiem ar dzīvībai bīstamām infekcijām un pavadošām blakusslimšanām, anēmija tika novērota 2.5% (33/ 1326) pacientu, kas saņēma linezolīdu ≤28 dienas, salīdzinājumā ar 12.3% (53/430) pacientu, kas ārstēti >28 dienas. Attiecība, kad zāļu izraisītas anēmijas gadījumā bija nepieciešama asins pārliešana, bija 9% (3/33) gadījumos, kad pacienti tika ārstēti ≤28 un 15% (8/53) gadījumos, kad terapija bija >28 dienas.

Pēcregistrācijas pieredze.

Hematoloģija: anēmija, leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija un mielosupresija (skatīt apakšpunktu 4.4). Gadījumos, kad tika ziņots par anēmiju, vairākiem pacientiem bija nepieciešama asins pārliešana, galvenokārt tas bija gadījumos, kad ārstēšana bija ilgāka nekā maksimāli rekomendētās 28 dienas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Neiropātijas: ziņots par perifēras neiropātijas un/ vai optiskas neiropātijas, dažreiz progresējoša redzes zuduma gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar *Zyvoxid*; šie ziņojumi galvenokārt attiecas uz gadījumiem, kad pacienti ārstēti ilgāk par maksimālo ieteicamo laiku, proti, 28 dienām.

Ziņots par pienskābo acidozi, lietojot *Zyvoxid* (skatīt apakšpunktu 4.4)

Āda: ļoti reti ziņots par bulloziem ādas bojājumiem, tādiem kā Stīvensa- Džonsona sindroms.

Ļoti reti ziņots par serotonīna sindroma gadījumiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5).

4.9 Pārdozēšana

Specifisks antidots nav zināms.

Pārdozēšanas gadījumi nav aprakstīti, tomēr var būt noderīga tālāk sniegtā informācija.

Ieteicami standarta pasākumi dzīvības funkciju nodrošināšanai, vienlaicīgi uzturot glomerulāro filtrāciju. Ar hemodialīzi 3 stundās tiek izvadīti aptuveni 30% no linezolīda devas. Nav pieejami dati par linezolīda izvadi ar peritoneālu dialīzi vai hemoperfūziju. Arī linezolīda galvenie metabolīti pa daļai tiek izvadīti hemodialīzes ceļā.

Žurkām, saņemot 3000 mg/kg dienā, izpaudās toksiskās parādības – samazināta aktivitāte un ataksija, kamēr suņiem, kas saņēma 2000 mg/kg dienā, radās vemšana un trīce.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai
ATĶ kods: J 01 XX 08

Vispārīgs raksturojums

Linezolīds ir sintētisks antibakteriāls līdzeklis, kas pieder pie jaunas antibiotisko vielu klases – oksazolidinoniem. Tam piemīt *in vitro* aktivitāte pret aerobām grampozitīvām baktērijām un anaerobiem mikroorganismiem. Linezolīds selektīvi inhibē bakteriālā proteīna sintēzi ar vienīgi tam raksturīga darbības mehānisma palīdzību.

Linezolīds piesaistās pie baktēriju ribosomām (konkrēti, pie 50S apakšvienības 23S fragmenta), un neļauj veidoties sākotnējam funkcionālajam 70S kompleksam, kurš ir būtisks translācijas procesa komponents.

Staphylococcus aureus gadījumā linezolīda pēcantibiotiskais efekts (PAE) *in vitro* ir aptuveni 2 stundas. Dzīvnieku modeļos *in vivo* PAE bija 3,6 stundas *Staphylococcus aureus* un 3,9 stundas *Streptococcus pneumoniae* gadījumā. Pētījumos ar dzīvniekiem galvenais farmakodinamikas efektivitātes parametrs bija laiks, kāds nepieciešams, lai linezolīda koncentrācija plazmā pārsniegtu minimālo infekcijas ierosinātājus mikroorganismus inhibējošo koncentrāciju (MIK).

Robežlielumi

- ✓ MIK ≤ 2 mg/l ir noteicošais rādītājs (galvenais robežlielums), pēc kura identificēt pret linezolīdu jutīgos mikroorganismus.
- ✓ Nav pietiekamu datu, lai apgalvotu, ka iespējams ar linezolīdu izārstēt stafilokoku un enterokoku ierosinātas infekcijas, ja MIK šo mikroorganismu inhibēšanai ir 4 mg/l.
- ✓ Visi mikroorganismi, kuru inhibēšanai linezolīda MIK ≥ 8 mg/l (t.i., >4 mg/l), jāuzskata par rezistentiem pret linezolīdu.

Jutīgums

Mikrobu rezistence dažādos ģeogrāfiskos apvidos var ievērojami atšķirties, tādēļ ir vēlams, lai būtu pieejama informācija par konkrētu mikrobu ģinšu lokālo izplatību un rezistenci pret antibiotikām, sevišķi tad, ja nākas ārstēt smagas infekcijas. Tabulā minēti tikai tie mikroorganismi, kuri var būt linezolīda lietošanas indikācijās norādīto klīnisko stāvokļu ierosinātāji.

Kategorija
<p><u>Jutīgie mikroorganismi</u></p> <p>Grampozitīvie aerobi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Koagulāzi neproducējošie stafilokoki <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* C grupas streptokoki G grupas streptokoki</p> <p>Grampozitīvie anaerobi <i>Clostridium perfringens</i></p>

<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> ģintis
<u>Rezistentie mikroorganismi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> ģintis <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> ģintis

Rezistentie mikroorganismi

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria ģintis
Enterobacteriaceae
Pseudomonas ģintis

*Pierādīta klīniskā efektivitāte gadījumos, kad pacientiem ar indikācijās norādītiem stāvokļiem ņemtās kultūras, resp., izolāti bija jutīgi pret linezolidu.

Linezolidam *in vitro* piemīt zināma aktivitāte pret *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* un *Mycoplasma pneumoniae*, tomēr nav pietiekamu datu, lai apliecinātu klīnisko efektivitāti.

Rezistence

Krusteniskā rezistence

Linezolidam raksturīgs savs, no citām antibiotiku klasēm atšķirīgs darbības mehānisms. *In vitro* pētījumi ar klīniskiem izolātiem (arī meticilīnrezistentiem stafilokokiem, vankomicīnrezistentiem enterokokiem, penicilīnrezistentiem un eritromicīnrezistentiem streptokokiem) liecina, ka linezolīds pret patogēniem, rezistentiem pret vienu vai vairāku klašu pretmikrobu līdzekļiem, parasti ir iedarbīgs.

Rezistentu mutāciju biežums

Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka rezistenci pret linezolidu izraisošās mutācijas notiek ar biežumu no 1×10^{-9} līdz 1×10^{-11} , un tās pamatā ir punktmutācijas rRNS fragmentā 23S. Pret linezolidu rezistenti mikroorganismi klīniskos pētījumos konstatēti sešiem ar *E.faecium* inficētiem pacientiem (četri no viņiem saņēma 200 mg ik pēc 12 h un divi – 600 mg ik pēc 12 h) un turpmākās ārstēšanas laikā – astoņiem ar *E.faecium* un vienam ar *E.faecalis* inficētiem pacientiem. Visiem šiem pacientiem bija vārstuļu protēzes, kuras netika izņemtas, vai abscesi, kas netika drenēti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Zyvoxid galvenokārt satur s-linezolidu, kas ir bioloģiski aktīvs un metabolizējas neaktīvos derivātos.

Absorbcija

Iekšķīgi lietojot, linezolīds ātri un intensīvi absorbējas. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2 stundu laikā pēc devas ieņemšanas.

Linezolīda absolūtā biopieejamība (gan pēc iekšķīgas lietošanas, gan pēc intravenozas ievadīšanas, kā konstatēts vienā krusteniskā pētījumā) ir pilnīga (apmēram 100%).

Iekšķīgi lietojamās suspensijas absorbcijas pakāpe ir tāda pati kā apvalkotajām tabletēm. Uztura uzņemšana absorbciju būtiski neietekmē, un zāļu absorbcija no iekšķīgi lietojamās suspensijas ir praktiski tāda pati kā no apvalkotajām tabletēm.

Ievadot vēnā pa 600 mg divas reizes dienā, viennērīgas koncentrācijas fāzē linezolīda C_{max} un C_{min} (vidējā un [SD]) plazmā bija, attiecīgi, 15,1 [2,5] mg/l un 3,68 [2,68] mg/l.

Citā pētījumā, iekšķīgi lietojot pa 600 mg divas reizes dienā un sasniedzot vienmērīgas koncentrācijas līmeni, linezolīda C_{\max} un C_{\min} bija, attiecīgi, 21,2 [5,8] mg/l un 6,15 [2,94] mg/l. Vienmērīgas koncentrācijas līmenis tiek sasniegts ārstēšanās otrajā dienā.

Izplatība audos

Veseliem pieaugušiem vienmērīgas koncentrācijas apstākļos izplatības tilpums vidēji ir ap 40–50 litriem, kas ir tuvu kopējam ūdens daudzumam organismā. Apmēram 31% linezolīda piesaistās pie plazmas olbaltumvielām, pie tam neatkarīgi no preparāta koncentrācijas plazmā.

Pētījumos ar nelielu skaitu brīvprātīgo tika noteikta linezolīda koncentrācija dažādos ķermeņa šķidrumos pēc vairākkārtējām devām. Linezolīda koncentrācija siekalās un sviedros salīdzinājumā ar koncentrāciju plazmā bija, attiecīgi, 1,2:1,0 un 0,55:1,0. Koncentrācija plaušu alveolu epitēliju klājošā šķidrumā attiecībā pret koncentrāciju alveolu šūnās, mērot C_{\max} stabilas koncentrācijas apstākļos, bija, attiecīgi, 4,5:1,0 un 0,15:1,0.

Nelielā pētījumā, multiplas devas ievadot pacientiem ar ventrikulāri peritoneālu šuntu un neiekaisušiem smadzeņu apvalkiem, linezolīda koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā atiecībā pret C_{\max} plazmā bija 0,7:1,0.

Metabolisms

Linezolīds metabolizējas galvenokārt morfolīna gredzena oksidācijas ceļā, rezultātā no karboksilskābes ar pārrautu gredzenu veidojoties diviem neaktīviem atvasinājumiem; šie metabolīti ir aminoetoksietilglicīns (PNU-142300) un hidroksietilglicīns (PNU-142586). Cilvēka organismā pārsvarā veidojas hidroksietilglicīns (PNU-142586) un, kā tiek uzskatīts, tas notiek bez enzīmu piedalīšanās. Aminoetoksietilglicīns (PNU-142300) atrodama mazākā daudzumā. Nelielos daudzumos konstatējami vēl citi neaktīvi metabolīti.

Eliminācija

Pacientiem ar normālām nieru funkcijām, kā arī pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes nieru mazspēju stabilas koncentrācijas apstākļos linezolīds no organisma izdalās galvenokārt ar urīnu kā metabolīts PNU-142586 (40%), nepārvērsts linezolīds (30%) un metabolīts PNU-142300 (10%). Izkārnījumos linezolīdu praktiski nekonstatē, kamēr metabolītu PNU-142586 un PNU-142300 formā atrodami, attiecīgi, aptuveni 6% un 3% no devas. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5–7 stundas.

Ap 65% no linezolīda kopējā klīrensa nav saistīti ar renālo klīrensu. Pieaugot linezolīda devai, klīrenss kļūst nedaudz nelineārs. Tas, jādodomā, ir tādēļ, ka pie augstākas linezolīda koncentrācijas krītas renālais klīrenss un ar nierēm nesaistītais klīrenss. Tomēr atšķirības klīrensa ir tik mazas, ka tās neizmaina eliminācijas pusperioda garumu.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru mazspēju. Pēc vienas, atsevišķas 600 mg devas pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (t.i., kreatinīna klīrensu <30 ml/min) 7–8 reizes pieauga divu galveno linezolīda metabolītu koncentrācija plazmā. Turpretim nepārveidotā linezolīda AUC nepalielinājās. Kaut arī zināms daudzums galveno linezolīda metabolītu tiek izvadīti ar hemodialīzi, tomēr pēc vienas 600 mg lielas devas ievadīšanas metabolītu koncentrācija plazmā pēc dialīzes saglabājās ievērojami augstāka nekā tā bija pacientiem ar normālām nieru funkcijām un pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru funkcijas traucējumiem.

24 pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju, no kuriem 21 pacientam regulāri tika veikta hemodialīze, pēc vairāku dienu ilgas linezolīda lietošanas divu galveno tā metabolītu koncentrācija plazmā bija aptuveni 10 reizes augstāka nekā pacientiem ar normālām nieru funkcijām. Linezolīda maksimālā koncentrācija plazmā šīm pacientu grupām neatšķīrās.

Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma, jo pagaidām ir pārāk maz datu par linezolīda lietošanas drošumu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Pacienti ar aknu mazspēju. Ierobežots novērojumu skaits norāda, ka pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes aknu mazspēju (t.i., A un B klasi pēc *Child-Pugh*) linezolīda farmakokinētika, kā arī PNU-142300 un PNU-142586 līmenis nemainās. Linezolīda farmakokinētika pacientiem ar smagas pakāpes aknu mazspēju (t.i., C klasi pēc *Child-Pugh*) nav pētīta. Tomēr sakarā ar to, ka linezolīds metabolizējas neenzimātiska procesa ceļā, nav gaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu būtiski ietekmēt tā metabolismu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Bērni, pusaudži un jaunieši (<18 gadus veci). Nav pietiekamu datu par linezolīda drošību un efektivitāti lietošanā bērniem un pusaudžiem (<18 gadus veciem pacientiem), tādēļ neiesaka lietot linezolīdu šajā vecuma grupā (skatīt apakšpunktu 4.2). Lai izstrādātu drošas un efektīvas dozēšanas rekomendācijas, ir nepieciešami turpmāki pētījumi. Farmakokinētiskos pētījumos pēc atsevišķas devas, kā arī multiplu devu lietošanas bērniem (vecumā no 1 nedēļas līdz 12 gadiem) linezolīda klīrenss (rēķinot pēc kg/ ķermeņa svara) bija lielāks nekā pieaugušiem, taču tas samazinājās, pieaugot vecumam.

Bērniem vecumā no 1 nedēļas līdz 12 gadiem, saņemot preparāta devas 10 mg/kg ik pēc 8 stundām dienā, tika sasniegta gandrīz tāda pati ekspozīcija kā pieaugušiem.

Jaundzimušajiem līdz 1. dzīves nedēļai, linezolīda sistēmiskais klīrenss (rēķinot pēc kg/ķermeņa svara), strauji palielinājās pirmās dzīves nedēļas laikā. Tādēļ jaundzimušajiem, kuri saņēma 10mg/kg ik pēc 8 stundām dienā, vislielākā sistēmiskā ekspozīcija bija 1.dienā pēc piedzimšanas. Tomēr, pirmajā dzīves nedēļā lietojot rekomendētās devas, pārmērīga akumulācija nav paredzama, jo klīrenss šajā periodā strauji palielinās.

Pusaudžiem (12 līdz 17 gadus veciem), linezolīda farmakokinētika bija tāda pati kā pieaugušajiem, lietojot 600 mg devu. Tādēļ pusaudžiem nozīmējot pa 600 mg ik pēc 12 stundām dienā, ekspozīcija būs tāda pati kā pieaugušajiem, lietojot tādas pašas devas.

Gados vecāki pacienti. Linezolīda farmakokinētika pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, būtiski neatšķiras no farmakokinētikas gados jaunākiem pieaugušiem.

Sievietes. Pārrēķinot attiecībā pret ķermeņa svaru, sievietēm ir nedaudz mazāks linezolīda izplatības tilpums un par aptuveni 20% mazāks vidējais klīrenss. Koncentrācija plazmā sievietēm ir relatīvi augstāka, kas daļai var būt saistīts ar to, ka viņām ir mazāks ķermeņa svars nekā vīriešiem. Tā kā linezolīda eliminācijas pusperiods sievietēm maz atšķiras no šī rādītāja vīriešiem, tad nav gaidāms, ka preparāta koncentrācija plazmā viņām varētu būt ievērojami augstāka par koncentrācijām, kuras tiek labi panestas, un tādēļ sievietēm devu pielāgošana nav nepieciešama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Linezolīds žurku tēviņiem, ievadot devās, kas līdzvērtīgas cilvēkam lietotām devām, samazināja auglīgumu un reproduktīvās spējas. Seksuāli nobriedušiem dzīvniekiem šie efekti bija atgriezeniski. Turpretim neatgriezeniski tie bija jauniem dzīvniekiem, kuri gandrīz visu seksuālās nobriešanas periodu bija saņēmuši linezolīdu. Pieaugušiem žurku tēviņiem sēkliniekos bija konstatējama patoloģiska spermas morfoloģija un sēklinieku piedēkļos – epiteliālo šūnu hipertrofija un hiperplāzija. Novērots, ka linezolīds žurkām nelabvēlīgi ietekmē spermatozoīdu nobriešanu. Aizstājterapija ar testosteronu nespēja novērst linezolīda ietekmi uz auglīgumu. Suņiem, kas 1 mēnesi saņēma linezolīdu, sēklinieku hipertrofija netika konstatēta, kaut arī prostatas, sēklinieku un sēklinieku piedēkļu svars viņiem bija palielināts.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar pelēm, kam tika ievadītas devas, kuras radīja 4 reizes lielāku ekspozīciju nekā paredzamā ekspozīcija cilvēkam, un ar žurkām, kam ievadīja devas, kuras radīja cilvēka ekspozīcijai ekvivalentu ekspozīciju, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

Tomēr līdzīgas linezolīda koncentrācijas bija toksiskas peļu mātītēm un izraisīja embriju bojāejas gadījumu skaita pieaugumu, arī visa metiena bojāeju, un augļu ķermeņa masas samazināšanos, kā arī pieaugošu ģenētisko predispozīciju uz krūšu kaula patoloģisku formu attīstību šajās peļu līnijās. Žurku mātītēm nelielas pakāpes toksicitāti radīja ekspozīcijas, kas bija zemākas par klīniski sagaidāmo ekspozīciju cilvēkam.

Novērota neliela toksicitāte dzīvnieku augļiem, kas izpaudās ar samazinātu ķermeņa masu, krūšu kaula pavājinātu osifikāciju, mazuļu izdzīvošanas spēju kritumu un nelielu atpalcību attīstībā. Kad šie mazuļi pieauga un tika pāroti, novērota pastiprināta dīgļu bojāeja pirms implantācijas, kas bija atkarīga no devas un atgriezeniska, ar atbilstošu auglīguma kritumu.

Žurku mātītēm zīdīšanas periodā linezolīds un tā metabolīti izdalās ar pienu koncentrācijās, kas ir augstākas par koncentrāciju žurku mātīšu plazmā.

Novērots, ka žurkām un suņiem linezolīds izraisa atgriezenisku mielosupresiju.

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti par īpašu risku, izņemot citās šī zāļu apraksta sadaļās minētos toksiskos efektus, neliecina. Pētījumi nolūkā noskaidrot kancerogenitāti/ onkogenitāti nav veikti tādēļ, ka preparāts tiek lietots īsu laiku, turklāt standartpētījumos genotoksicitāte nav konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Saharoze,
mannitols (E421),
mikrokristāliska celuloze (E460),
karboksimetilcelulozes nātrija sāls (E 466),
aspartāms (E 951),
koloidāls bezūdens silikagels (E 551),
nātrija citrāts (E 331),
ksantānsveķi (E 415),
nātrija benzoāts (E 211),
citronskābes anhidrīds (E 330),
nātrija hlorīds,
saldinātāji (fruktoze, maltodekstrīns, monoamonija glicirizināts, sorbitols).
Apelsīnu, apelsīnu-krējuma, piparmētru, vaniļas aromāti:
(acetoīns, alfa tokoferolu acetaldehīds, anīsa aldehīds, apelsīnu aldehīds, apelsīnu eļļa FLA CP, apelsīnu eļļa *Valencia* 2X, apelsīnu eļļa *Valencia* 5X, apelsīnu sulas karbonili, apelsīnu terpēni, beta kariofilēns, butilbutirillaktāts, dekalaktons delta, dimetilbenzilkarbacetāts, esenciālā apelsīnu eļļa, esenciālā piparmētru eļļa, etilbutirāts, etilmaltols, etilspirts, etilvanilīns, furaneols, n-sviestskābe, greipfrūta terpēni, heliotropīns, maltodekstrīns, mandarīnu eļļa, modificēta pārtikas ciete, monometilsukcināts, propilēnglikols, ūdens, vanilīns, vaniļas ekstrakts).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Pirms atšķaidīšanas: 2 gadi
Pēc atšķaidīšanas: 3 nedēļas

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms atšķaidīšanas: pudele jāglabā stingri noslēgta, temperatūrā līdz 25⁰C.
Pēc atšķaidīšanas: pudele jāglabā ārējā kartona iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Dzintarkrāsas III klases stikla pudeles ar tilpumu 240 ml, kuras satur 66 g granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Visām pudelēm ir skrūvējams polipropilēna vāciņš, ko nevar atvērt bērni. Pudeles iepakotas kārbīnās komplektā ar 2,5ml/5ml mērkaroti.

Piezīme:

Iepriekš minētās pudeles var tikt piegādātas kā "stacionāra pakas" pa 5 vai 10.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Viegli piesitiet pie pudeles, lai atbrīvotu granulas. Granulu izšķīdināšanai divos paņēmienos pievienojiet ūdeni, pavisam 123 ml. Ikreiz pēc ūdens pievienošanas pudeli spēcīgi sakratiet.

Pirms lietošanas 3 līdz 5 reizes pagrieziet pudeli otrādi. **NEKRATĪT!**

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmacia N.V./S.A., Pfizer group
Rijksweg 12, B-2870 Puurs
Belgium (Beļģija)

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

04-0287

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

29.04.2004.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2007. gada marts.