



אוגוסט 2024

פיזור פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא המשותף של : **ZYVOXID 600 mg** ו- **ZYVOXID I.V. 2 mg/mL** ובעלון
ליצרן של **ZYVOXID 600 mg**.
המרכיב הפעיל:

LINEZOLID

Indicated for:

Therapy is indicated only when an organism resistant to all other antibiotics is suspected.

Zyvoxid is indicated in adult and pediatric patients for the treatment of infections when known or suspected to be caused by susceptible organisms including those associated with concurrent bacteraemia such as:

- 1) Pneumonia - community acquired and nosocomial pneumonia including multi drug resistant streptococcus pneumonia (MDRSP).
- 2) Skin and soft tissue infections including diabetic foot infections.
- 3) Enterococcal infections.

Combination therapy may be indicated if a concomitant Gram negative pathogen is documented or suspected.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

Myelosuppression

Myelosuppression (including anaemia, leucopenia, pancytopenia and thrombocytopenia) has been reported in patients receiving linezolid. In cases where the outcome is known, when linezolid was discontinued, the affected haematologic parameters have risen toward pretreatment levels. The risk of these effects appears to be related to the duration of treatment. Elderly patients treated with linezolid may be at greater risk of experiencing blood dyscrasias than younger patients. Thrombocytopenia may occur more commonly in patients with severe renal insufficiency, whether or not on dialysis, **and in patients with moderate to severe hepatic impairment**. Therefore, close monitoring of blood counts is recommended in patients who: have pre-existing anaemia, granulocytopenia or thrombocytopenia; are receiving concomitant medications that may decrease haemoglobin levels, depress blood counts or adversely affect platelet count or function; have severe renal insufficiency **or moderate to severe hepatic impairment**; receive more than 10-14 days of therapy. Linezolid should be administered to such patients only when close monitoring of haemoglobin levels, blood counts and platelet counts is possible.

...

Serotonin syndrome

Spontaneous reports of serotonin syndrome associated with the co-administration of linezolid and serotonergic agents, including antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) **and opioids** have been reported (see section 4.5). Co-administration of linezolid and serotonergic agents is therefore contraindicated (see section 4.3) except where administration of linezolid and concomitant serotonergic agents is essential. In those cases patients should be closely observed for signs and symptoms of serotonin syndrome such as cognitive dysfunction, hyperpyrexia, hyperreflexia and incoordination. If signs or symptoms occur physicians should consider discontinuing either one or both agents; if the concomitant serotonergic agent is withdrawn, discontinuation symptoms can occur.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported with the use of linezolid. Linezolid should be used with caution in patients with pre-disposing factors for rhabdomyolysis. If signs or symptoms of rhabdomyolysis are observed, linezolid should be discontinued and appropriate therapy initiated.

Hyponatraemia and SIADH

Hyponatraemia and/or Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) have been observed in some patients treated with linezolid. It is recommended that serum sodium levels are monitored regularly in patients at risk of hyponatraemia such as elderly patients or patients taking medicines that may lower blood sodium levels (e.g. thiazide diuretics such as hydrochlorothiazide).

...

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Potential serotonergic interactions

...

During clinical use of linezolid with serotonergic agents, including antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and opioids, cases of serotonin syndrome have been reported. Therefore, while co-administration is contraindicated (see section 4.3), management of patients for whom treatment with linezolid and serotonergic agents is essential, is described in section 4.4.

...

4.8 Undesirable effects

The table below provides a listing of adverse drug reactions with frequency based on all-causality data from clinical studies that enrolled more than 6,000 adult patients who received the recommended linezolid doses for up to 28 days. Those most commonly reported were diarrhoea (8.9%), nausea (6.9%), vomiting (4.3%) and headache (4.2%).

...

The following undesirable effects have been observed and reported during treatment with linezolid with the following frequencies: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); Not known (cannot be estimated from the available data)

| System Organ Class | Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) | Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) | Very Rare ($< 1/10,000$) | Frequency not known (cannot be estimated from available data) |
|---|---|---|---|----------------------------|--|
| Infections and infestations | candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, fungal infections | antibiotic-associated colitis, including pseudomembranous colitis*, vaginitis | | | |
| Blood and the lymphatic system disorders | thrombocytopenia*, anaemia* [†] | pancytopenia*, leucopenia*, neutropenia, eosinophilia | sideroblastic anaemia* | | myelosuppression* |
| Immune system disorders | | | anaphylaxis | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | hyponatraemia | lactic acidosis* | | |
| Psychiatric disorders | insomnia | | | | |
| Nervous system disorders | headache, taste perversion (metallic taste), dizziness | convulsions*, peripheral neuropathy*, hypoaesthesia, paraesthesia | | | serotonin syndrome**, |
| Eye disorders | | optic neuropathy*, blurred vision* | changes in visual field defect* | | optic neuritis*, loss of vision*, changes in visual acuity*, changes in colour vision* |

| System Organ Class | Common (≥1/100 to <1/10) | Uncommon (≥1/1,000 to <1/100) | Rare (≥1/10,000 to <1/1,000) | Very Rare (<1/10,000) | Frequency not known (cannot be estimated from available data) |
|--|--|--|---|--------------------------|---|
| Ear and labyrinth disorders | | tinnitus | | | |
| Cardiac disorders | | arrhythmia (tachycardia) | | | |
| Vascular disorders | hypertension | transient ischaemic attacks, phlebitis, thrombophlebitis | | | |
| Gastrointestinal disorders | diarrhoea, nausea, vomiting, localised or general abdominal pain, constipation, dyspepsia | pancreatitis, gastritis, abdominal distention, dry mouth, glossitis, loose stools, stomatitis, tongue discoloration or disorder | superficial tooth discoloration | | |
| Hepato-biliary disorders | abnormal liver function test, increased AST, ALT or alkaline phosphatase | increased total bilirubin | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | pruritus, rash | angioedema, urticaria, dermatitis bullous, dermatitis, diaphoresis | toxic epidermal necrolysis#, Stevens-Johnson syndrome#, hypersensitivity vasculitis | | alopecia |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | rhabdomyolysis* | | |
| Renal and urinary disorders | increased BUN | renal failure, increased creatinine, polyuria | | | |
| Reproductive system and breast disorders | | vulvovaginal disorder | | | |
| General disorders and administration site conditions | fever, localised pain | chills, fatigue, injection site pain, increased thirst | | | |
| Investigations | <u>Chemistry</u> Increased LDH, creatine kinase, lipase, amylase or non fasting glucose. Decreased total protein, albumin, sodium or calcium. Increased or decreased potassium or bicarbonate. <u>Haematology</u> Increased neutrophils or eosinophils. Decreased haemoglobin, haematocrit or red blood cell count. Increased or decreased platelet or white blood cell counts. | <u>Chemistry</u> Increased sodium or calcium. Decreased non fasting glucose. Increased or decreased chloride. <u>Haematology</u> Increased reticulocyte count. Decreased neutrophils. | | | |

* See section 4.4.

** See sections 4.3 and 4.5

ADR frequency estimated using “The Rule of 3”

† See below

Paediatric population

...

Changes seen in other laboratory parameters, without regard to drug relationship, revealed no substantial differences between linezolid and the comparators. These changes were generally not clinically significant, did not lead to discontinuation of therapy, and were reversible. The incidence of pediatric patients with at least one substantially abnormal hematologic or serum chemistry value is presented in Tables 4 and 5.

Table 4. Percent of Adult Patients who Experienced at Least One Substantially Abnormal* Hematology Laboratory Value in Comparator-Controlled Clinical Trials with ZYVOXID

| Laboratory Assay | Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections | | All Other Indications | |
|--|--|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | ZYVOXID 400 mg every 12 hours | Clarithromycin 250 mg every 12 hours | ZYVOXID 600 mg every 12 hours | All Other Comparators [†] |
| Hemoglobin (g/dL) | 0.9 | 0.0 | 7.1 | 6.6 |
| Platelet count (x 10 ³ /mm ³) | 0.7 | 0.8 | 3.0 | 1.8 |
| WBC (x 10 ³ /mm ³) | 0.2 | 0.6 | 2.2 | 1.3 |
| Neutrophils (x 10 ³ /mm ³) | 0.0 | 0.2 | 1.1 | 1.2 |

* <75% (<50% for neutrophils) of Lower Limit of Normal (LLN) for values normal at baseline;

<75% (<50% for neutrophils) of LLN and of baseline for values abnormal at baseline.

[†] Comparators included cefpodoxime proxetil 200 mg by mouth every 12 hours; ceftriaxone 1 g intravenously every 12 hours; dicloxacillin 500 mg by mouth every 6 hours; oxacillin 2 g intravenously every 6 hours; vancomycin 1 g intravenously every 12 hours.

Table 5. Percent of Adult Patients who Experienced at Least One Substantially Abnormal* Serum Chemistry Laboratory Value in Comparator-Controlled Clinical Trials with ZYVOXID

| Laboratory Assay | Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections | | All Other Indications | |
|----------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | ZYVOXID 400 mg every 12 hours | Clarithromycin 250 mg every 12 hours | ZYVOXID 600 mg every 12 hours | All Other Comparators [†] |
| AST (U/L) | 1.7 | 1.3 | 5.0 | 6.8 |
| ALT (U/L) | 1.7 | 1.7 | 9.6 | 9.3 |
| LDH (U/L) | 0.2 | 0.2 | 1.8 | 1.5 |
| Alkaline phosphatase (U/L) | 0.2 | 0.2 | 3.5 | 3.1 |
| Lipase (U/L) | 2.8 | 2.6 | 4.3 | 4.2 |
| Amylase (U/L) | 0.2 | 0.2 | 2.4 | 2.0 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0.2 | 0.0 | 0.9 | 1.1 |
| BUN (mg/dL) | 0.2 | 0.0 | 2.1 | 1.5 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.2 | 0.0 | 0.2 | 0.6 |

* >2 x Upper Limit of Normal (ULN) for values normal at baseline;

>2 x ULN and >2 x baseline for values abnormal at baseline.

[†] Comparators included cefpodoxime proxetil 200 mg by mouth every 12 hours; ceftriaxone 1 g intravenously every 12 hours; dicloxacillin 500 mg by mouth every 6 hours; oxacillin 2 g intravenously every 6 hours; vancomycin 1 g intravenously every 12 hours.

...

5.2 Pharmacokinetic properties

...

Table 5. Percent of Pediatric Patients who Experienced at Least One Substantially Abnormal* Serum Chemistry Laboratory Value in Comparator-Controlled Clinical Trials with ZYVOX

| Laboratory Assay | Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections [†] | | All Other Indications [‡] | |
|-------------------------|---|------------|------------------------------------|------------|
| | ZYVOX | Cefadroxil | ZYVOX | Vancomycin |
| ALT (U/L) | 0.0 | 0.0 | 10.1 | 12.5 |
| Lipase (U/L) | 0.4 | 1.2 | --- | --- |
| Amylase (U/L) | --- | --- | 0.6 | 1.3 |
| Total bilirubin (mg/dL) | --- | --- | 6.3 | 5.2 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.4 | 0.0 | 2.4 | 1.0 |

* >2 x Upper Limit of Normal (ULN) for values normal at baseline; >2 x ULN and >2 (>1.5 for total bilirubin) x baseline for values abnormal at baseline.

[†] Patients 5 through 11 years of age received ZYVOX 10 mg/kg by mouth every 12 hours or cefadroxil 15 mg/kg by mouth every 12 hours. Patients 12 years or older received ZYVOX 600 mg mouth every 12 hours or cefadroxil 500 mg by mouth every 12 hours.

[‡] Patients from birth through 11 years of age received ZYVOX 10 mg/kg intravenously/by mouth every 8 hours or vancomycin 10 to 15 mg/kg intravenously every 6-24 hours, depending on age and renal clearance.

...

6.5 Nature and contents of container

Solution for infusion: Single use, ready-to-use, multilayered polyolefine film infusion bags sealed inside a foil laminate. overwrap. The bag holds either 100 ml, 200 ml or 300 ml solution.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

2. לפני שימוש בתרופה

...
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

...
לפני הטיפול בזיבוקסיד ספר לרופא אם:

יש לך היסטוריה של היפונתרמיה (רמות נתרן נמוכות בדם) או שאתה לוקח תרופות המורידות רמות נתרן בדם כגון תרופות משתנות מסוימות (נקראות גם "טבליות מים") כמו הידרוכלורתיאזיד.

אתה לוקח אופיאטים

יש להזהר במיוחד לפני הטיפול בזיבוקסיד ולספר לרופא אם:

הינך קשיש

...
יש לפנות לרופא מיד במהלך הטיפול, במקרה של:

• הופעת הפרעות בראייה כגון: טשטוש ראייה, שינויים בראיית צבעים, קושי בהבחנה בפרטים או צמצום שדה הראייה

• אם הינך מאבד את התחושה, או מרגיש עקצוץ או דקירות, בזרועות או ברגליים.

• התפתחות של שלשול במהלך הטיפול או לאחר הטיפול אנטיביוטיקה כולל זיבוקסיד, שהופך למצב חמור או ממושך או שהצואה

מכילה דם ו/או ריר, במצב זה גם אין לקחת תרופות להאטת או עצירת פעילות מעיים.

• אם הינך סובל מבחילות או הקאות חוזרות, כאבי בטן או נשימה מואצת.

• כאב שרירים לא מוסבר, רגישות או חולשה ו/ או שתן כהה. אלו יכולים להיות סימנים למצב חמור הנקרא רבדומיליזיס (פירוק

שריר), העלול להביא לנזק כלייתי.

• תחושת חולי והרגשה לא טובה עם חולשת שרירים, כאב ראש, בלבול ופגיעה בזכרון, העלולים להופיע כתוצאה מהיפונתרמיה (רמות

נמוכות של נתרן בדם).

...
תגובות בין תרופתיות

...
בנוסף יש ליידע את הרופא לפני תחילת הטיפול אם אתה לוקח אחת מהתרופות הבאות:

- אופיאטים כגון פתידין- תרופות לטיפול בכאב בינוני עד חמור

4. תופעות לוואי

...
תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 משתמשות):

...
תופעות הלוואי החמורות של זיבוקסיד (ושכיחותן):

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא במקרה של:

• הופעת הפרעות עוריות קשות (אינו שכיח), נפיחות בעיקר באזור הפנים והצוואר, (אינו שכיח), צפצופים ו/או קשיי נשימה (נדיר).
אלו עלולים להיות סימן של תגובה אלרגית.

• הופעת שלשול חמור המכיל דם ו/או ריר (דלקת מעי הכרוכה בטיפול אנטיביוטי, כולל דלקת מעי פסאודומברנלית) אשר לעיתים

נדירות יכולה להפוך למסכנת חיים (אינו שכיח).

יש לפנות לרופא מיד במהלך הטיפול, במקרה של:

• הופעת תופעות עוריות הכוללת פריחה סגולה בולטת בשל דלקת בכלי הדם (נדיר) עור אדום וכואב עם קשקשים (דרמטיטיס) אינו

שכיח), פריחה (שכיח), גרד (שכיח)

• הופעת הפרעות בראייה כגון: טשטוש ראייה (אינו שכיח), שינויים בראיית צבעים (שכיחות לא ידועה), קושי בהבחנה בפרטים (שכיחות לא ידועה) או צמצום שדה הראייה (נדיר).

• אם הינך סובל מבחילות או הקאות חוזרות, כאבי בטן או נשימה מואצת (שכיחות אינה ידועה).

• אם הינך מאבד את התחושה, או מרגיש עקצוץ או דקירות, בזרועות או ברגליים.

• אם הינך חווה פרכוסים או התקפים (אינו שכיח)

• תסמונת סרטונין (שכיחות לא ידועה): אי שקט, בלבול, הזיות, נוקשות שרירים, רעד, בעיות בקואורדינציה, התקף, קצב לב מהיר,

בעיות נשימה חמורות ושלשול (מעידות על תסמונת סרטונין) במיוחד אם הינך נוטל במקביל תרופות לטיפול בדיכאון מקבוצת הוסמי סרטונין

סלקטיביים (SSRIs) או אופיאטים. (ראה "תגובות בין תרופתיות").

- נטייה מוגברת לחבורות ודימומים בלתי מוסברים, כתוצאה מירידה בתאי דם מסוימים אשר עלולה להשפיע על קרישת הדם או להוביל לאנמיה (שכיח).
- שינויים ברמות תאי דם מסוימים העלולים להשפיע על יכולת מערכת החיסון להילחם בזיהומים (אינו שכיח). סימנים לזיהום כוללים: חום (שכיח), כאב גרון (אינו שכיח), כיבים בפה (אינו שכיח) ועייפות (אינו שכיח).
- רבדומילויזיס (נדיר): סימנים ותסמינים הכוללים כאב שרירים לא מוסבר, רגישות או חולשה ו/או שתן כהה. אלו יכולים להיות סימנים למצב חמור הנקרא רבדומילויזיס (פירוק שריר), העלול להביא לנזק כלייתי.
- דלקת בלב לב (אינו שכיח).
- עוויתות (אינו שכיח).
- אירוע מוחי חולף (הפרעה זמנית בזרימת הדם למוח, הגורמת לתסמינים זמניים כגון: איבוד ראייה, חולשה בזרוע או ברגל, הפרעות דיבור ואיבוד הכרה) (אינו שכיח).
- צלצולים באוזניים, (tinnitus) (אינו שכיח)
- איבוד התחושה, עקצוץ בגפיים וכן טשטוש ראייה, דווחו על ידי מטופלים שקיבלו את התרופה במשך יותר מ-28 יום.
- כאב ראש פועם לאחר אכילה או שתייה

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואישכיחות (תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 10 משתמשים) :

- זיהום פטרייתי, בעיקר בפה או בנרתיק.
- כאבי ראש
- טעם מתכתי בפה
- הפרעות בעיכול, שלשולים, עצירות, בחילות או הקאות
- שינויים בתוצאות בדיקות דם כולל בדיקות המודדות חלבונים, מלחים או אנזימים המודדים את תפקוד הכבד או הכליות ובדיקות לרמות סוכר בדם).
- קשיי שינה
- עלייה בלחץ דם
- אנמיה (רמת תאי דם אדומים נמוכה)
- סחרחורות
- כאב בטן מקומי או כללי
- כאב ממוקד

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות בעד 1 מתוך 100 משתמשים) :

- זיהומים בנרתיק או באזור איברי המין הנשיים
- תחושת עקצוץ או חוסר תחושה
- דלקת ורידים (בזיבוקסיד IV, באינפוזיה בלבד)
- לשון נפוחה, כואבת או חסרת צבע
- יובש בפה
- תכיפות במתן שתן
- צמרמורותתחושת צמא
- הזעה מוגברת
- רמות נמוכות של נתרן בדם
- כשל כלייתי
- נפיחות בבטן
- כאב במקום ההזרקה
- עלייה ברמות קראטינין
- כאב בקיבה
- שינויים בקצב לב (כגון עלייה בקצב לב)
- ירידה בספירת הדם
- חולשה ו/או שינויים בתחושה

...

תופעות לוואי אשר שכיחותן אינה ידועה:

- התקרחות


אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלונים המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פיזור PFE פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
עידית שלם אבידר
רוקחת ממונה

DocuSigned by:

737B811FFB204E6...