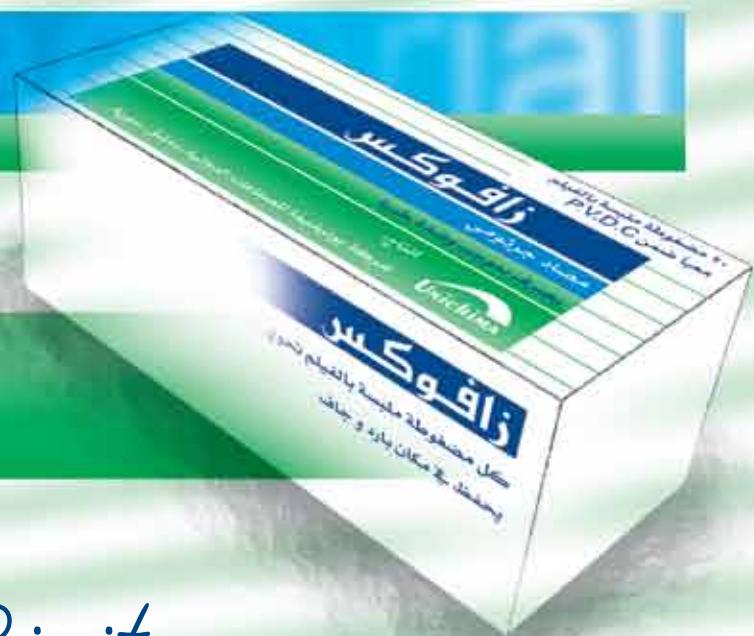


Zavox 400/600

Linezolid

20 film coated tablets packed in P.V.D.C



Quality is our Priority

الاستطبابات: Indications

١. الأخماج الناشئة عن المكورات المعوية Enterococcus faecium المقاومة للفانكومايسين وحالات تجرثم الدم الناشئ عنها ذات الرئة عند مرضى المشافي والتي تسببها العنقوديات الذهبية (الذراري المقاومة للميتيسيلين MRSA والحساسة للميتيسيلين MSSA) وعقديات ذات الرئة (فقط الحساسة للبنسيلين PSSA) قد تكون المعالجة بالمشاركة مطلوبة سريرياً إذا كانت العوامل الممرضة الموجودة أو المحتمل وجودها تشمل الجراثيم السلبية الغرام.
٢. الأخماج المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية الناتجة عن العنقوديات الذهبية (الذراري المقاومة للميتيسيلين MRSA والحساسة للميتيسيلين MSSA) والعقديات المقحمة أو Streptococcus agalactiae قد تكون المعالجة بالمشاركة مطلوبة سريرياً إذا كانت العوامل الممرضة الموجودة أو المحتمل وجودها تشمل الجراثيم السلبية الغرام.
٣. الأخماج غير المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية الناتجة عن العنقوديات الذهبية (الذراري الحساسة للميتيسيلين MSSA فقط) أو المكورات العقدية المقحمة.
٤. ذات الرئة المكتسبة التي تسببها عقديات ذات الرئة (فقط الحساسة للبنسيلين PSSA) بما في ذلك حالات تجرثم الدم المرافق أو العنقوديات الذهبية (الذراري الحساسة للميتيسيلين MSSA فقط) * نظراً للاعتبارات المتعلقة بالاستخدام الخاطئ للصادات الحيوية الذي يؤدي إلى زيادة في الجراثيم المقاومة ، فعلى المعالجين اعتبار البديل بعناية قبل بدء المعالجة بالينيزوليد للمرضى خارج المشافي.
- * يجب الحصول على نماذج مناسبة للفحوص الجرثومية من أجل عزل وتحديد ذاتية العضويات المسببة وتحديد استعدادها للينيزوليد. حيث يمكن البدء بالمعالجة التجريبية بانتظار نتائج الفحوص وعند توفر النتائج تعديل المعالجة الجرثومية وفقاً لها.



UNICHIMA Pharmaceuticals

Damascus - Syria - P.O.Box: 36358 - E-mail: unichima@scs-net.org
Tel. (963 11) Factory: 644 10 44 - Office: 446 13 84 - Fax (963 11) 446 25 11
www.unichima.com

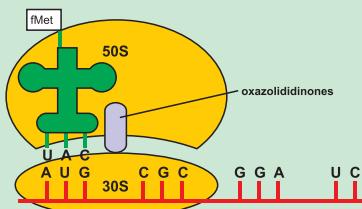


آلية تأثير اللينيزوليد المميزة:

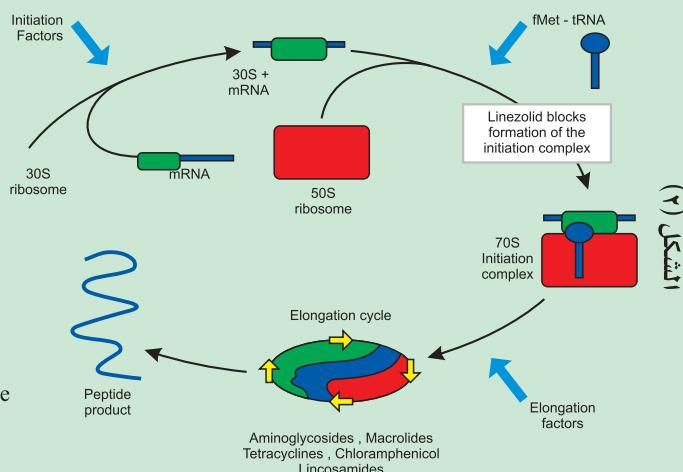
- تبين الدراسات التفصيلية أن لينيزوليد يرتبط بالوحدة الفرعية الريبوزومية 50S ويحجب تشكيل معقد البدء (initiation complex) Fmet-tRNA- mRNA:30S (يرتبط بشكل يشبه الكلورامفينيكول ولكن على عكس الكلورامفنكول فإن الأوكساليدونينات ليست مثبطة لـ peptidyl transferase) الشكل(١)
- و بدون تشكيل معقد البدء الهام لا يمكن أن يحدث اصطناع للبروتين لذلك فإن الخلية الجرثومية لا يمكن أن تؤدي وظائفها الأساسية وعندئذ تموت. في حين أن معظم الصادات الحيوية الأخرى التي تثبط اصطناع البروتين تعمل في مرحلة متأخرة كثيراً ، الشكل(٢) (وهي مرحلة تطاول السلسلة) من اصطناع البروتين بالمقارنة مع لينيزوليد. وهذا يفسر لماذا اللينيزوليد لا يتآثر بالآليات المقاومة لمثبطة اصطناع البروتين الأخرى أو لآليات المقاومة الجرثومية بشكل عام.
- ولا توجد آلية من آليات المقاومة الموجودة تؤثر على اللينيزوليد نفسه أو على ارتباط اللينيزوليد بالوحدة الفرعية الريبوزومية 50S.

Mode of Action of Oxazolidinones Blocking the Attachment of the 50S Ribosomal Subunit to the Initiation Complex

(١) الشكل



The oxazolidinones (linezolid) bind to the 50S ribosomal subunit and interfere with its binding to the initiation complex.



طيف التأثير:

- أبدى لينيزوليد فعالية تجاه معظم الجراثيم المعزولة التالية في الزجاج وفي الأختام السريرية facultative الجراثيم ايجابية الغرام الهوائية والاختيارية
- المكوره المعوية Enterococcus faecium (فقط الذراري المقاومة للفانکومايسين VRE)
- العقدويات الذهبية Staphylococcus aureus (تشمل الذراري المقاومة للميتسيللين MRSA)
- Streptococcus agalactiae.
- عقديات ذات الرئة Streptococcus pneumoniae (فقط الذراري الحساسة للبنسيلللين PSMA)
- Streptococcus pyoges

الحركية الدوائية:

١. الامتصاص:

- يمتص لينيزوليد بشكل سريع وكمال بعد التناول الفموي وتصل C_{max} (التركيز الأعظمي) بعد ١ - ٢ ساعه من تناول الجرعة.
- ونصف عمر لينيزوليد يسمح بجرعة مرتين يومياً.
- تؤكد الخواص الحركية الدوائية للينيزوليد أن التراكيز الفعالة دوائياً ستبقى أثناء الفواصل الموصى بها بين تناول الجرعات.
- التوافر الحيوي المطلق للجرعة الفموية هو حوالي ١٠٠٪. وهذا التوافر الحيوي المرتفع للجرعة الفموية يبيّن أن: يمكن تناول اللينيزوليد إما وريدياً أو فموياً كما يمكن التغيير من المعالجة الوريدية إلى الفموية دون الحاجة لتعديل الجرعة وتسمح بأن تكون المعالجة البدئية عن طريق الفم.
- لا يتآثر تناول لينيزوليد بزمن وجبات الطعام، فعند تناول وجبة عالية الدسم يتأخر قليلاً الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي T_{max} (حوالي ٢.٢ ساعه بدلاً من ١.٥ ساعه) كما يحدث انخفاض طفيف في C_{max} (حوالي ١٧٪)

٢. التوزع:

تدل الدراسات الحركية الدوائية في الإنسان والحيوان أن لينيزوليد يتوزع بسرعة إلى الأنسجة جيدة التروية. الارتباط البروتيني البلاسمي للينيزوليد حوالي ٣١٪ وهو غير معتمد على التركيز.

إن نسبة تركيزه في اللعاب إلى تركيزه في البلازمما هي ١٠٥٥ إلى ١٠٠ في حين أن نسبة تركيزه في العرق إلى تركيزه في البلازمما هي ٤٠ إلى ٥٠ لتر لدى المتطوعين الأصحاء البالغين.

٣. الاستقلاب: يتم استقلاب لينيزوليد بشكل أولى بأكسدة حلقة morpholine التي ينتج عنها مستقلبين بحلقة مفتوحة غير فعالين. اللينوزوليد ليس محضر L (CYP) Cytochrome P450 في الفئران وقد بينت الدراسات في الزجاج أن اللينوزوليد لا يستقلب بشكل قابل للكشف بواسطة (CYP) Cytochrome P450 البشرية ولا يبطِّن الفعاليات الواضحة السريرية لأشكال CYP البشرية المتازمة (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 , 2E1 , 3A4)

٤. الانطراح:

- التصفية غير الكلوية تشكل ٦٥٪ من التصفية الكلية للينوزوليد.
- التصفية الكلوية في الشروط الثابتة ٣٠٪ من الجرعة تظهر في البول بشكل لينيزوليد ٤٠٪ بشكل مستقلب B و ١٠٪ بشكل مستقلب A (التصفية الكلوية للينوزوليد منخفضة : وسطي ٤٠ مل / دقيقة)
- عملياً لا يظهر لينوزوليد في البراز في حين يظهر حوالي ٦٪ من الجرعة في البراز بشكل مستقلب B و ٣٪ بشكل مستقلب A
- لا حاجة لتعديل الجرعة اعتماداً على الجنس، العمر، الوظائف الكلوية، الوظائف الكبدية.

Side effects : التأثيرات الجانبية :

الدموية: قلة الصفيحات.

الكبد: ارتفاع أنزيمات الكبد والبنكرياس (أميلاز Lipase, Alk Phosph, ALT, AST)

المعدية المغوية: التهاب غشاء الكولون الكاذب، اسهال، امساك، غثيان وإقياء.

الجهاز العصبي المركزي: صداع، دوار، أرق.

تأثيرات أخرى: حكة، حرارة، داء الطوقيات البيض الفموي، داء الطوقيات البيض المهبلي، ارتفاع الضغط، سوء الهضم ألم بطني موضعي و تغير لون اللسان.

التحذيرات أو احتياطات الاستعمال : Precautions & Warnings :

- لا يعطى للأشخاص الذين لديهم حساسية تجاه لينيزوليد.
- لا يعطى المستحضر أثناء الحمل والإرضاع.
- يجب تشخيص حالات التهاب غشاء الكولون الكاذب في حال حدوث الإسهال بعد تناول مضاد الجراثيم.
- يجب الحذر عند الأشخاص الذين يعانون من الضغط المرتفع غير المعالج ، ورم القواوم ، أمراض السرطان و فرط نشاط الغدة الدرقية غير المعالج.
- ينصح بإجراء فحص للصفيحة الدموية بشكل روتيني أثناء العلاج وخاصة العلاج لأكثر من أسبوعين بسبب إمكانية أن يحدث العلاج تثبيط لنقي العظم (قلة الصفيحات، فقر دم ، قلة البيض و قلة الكريات)

التدخلات الدوائية:

تثبيط المونوامينوكسیداز : لينيزوليد هو مثبط عكوس غير نوعي لmonoamine oxidase لذاك فإن لينيزوليد له فعالية محتملة للتداخل مع

Adrenergic Agents

المرضى الذين يتناولون لينيزوليد يجب أن يتجنباً تناول جرعات كبيرة من الأغذية والمشروبات الغنية بمحتوى التيرامين.

المرضى الذين يتناولون رافعات الضغط مع لينيزوليد يجب أن تتم مراقبتهم عن كثب ، حيث أن الاستجابة الرافعة للضغط للأدوية التي تصرف بدون وصفة طبية مثل phenylpropanolamine أو pseudoephedrine HCl يمكن أن تزداد بشكل ملحوظ بواسطة لينيزوليد.

كما يجب تعديل جرعات كل من dopamine أو epinephrine

Serotonergic Agents: لم يلاحظ آثار متلازمة serotonin لدى المرضى الأصحاء لدى تناول dextromethorphan مع لينيزوليد.

Cytochrome P450: لا حاجة لتعديل جرعة كل من phenytoin أو warfarin عند تناولها مع لينيزوليد

الصادات الحيوية: لا يتدخل مع Gentamicin , Aztreonam

دراسات حول فعالية لينيزوليد بالنسبة للأدوية المقارنة

ذات الرئـة المكتـسبة:

- لينيزوليد فعال في استئصال PRSP و MRSA في ذات الرئة المكتسبة.
 - لينيزوليد استئصل بمعدلات قابلة للمقارنة مع *Haemophilus influenzae* و *ceftriaxone* و *cefpodoxine* و *Streptococcus pneumoniae* (بما في ذلك *Staphylococcus aureus* , PRSP) (بما في ذلك *Staphylococcus aureus* , PRSP)

ذات الرئة عند مرض المخاف:

- لينيزوليد ٦٠٠ ملг / مرتين يومياً معادل Vancomycine في معالجة ذات الرئة عند مرضى المشاية البالغين (عندما يعطي كلاهما بالمشاركة مع aminoglycoside لتغطية سلبية الغرام المتوقعة). أدى لينيزوليد إلى شفاء ٦٦.٤٪ من المرضى المقيمين سريرياً مقابل ٦٨.١٪ الذين يتناولون Vancomycine

- المدة الموصى بها للعلاج ١٠ - ١٤ يوم.

- اللينيوزوليد قابل للمقارنة مع المعالجة بـ Vancomycine في استئصال *Staphylococcus aureus* و *Streptococcus pneumoniae*. استئصال لينيوزوليد MRSA من مرضى المشافي بشكل فعال.

الأخماج غير المختلطة للحيد والأنسجة الحدية:

- للينيزوليد معادل Clarithromycin في معالجة الأخماق غير المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية بجرعات فموية ٤٠٠ ملغ مرتين يومياً. وقد شفي ٩١.٢٪ من المرضى المقيمين سريرياً المعالجين باللينيزوليد مقابل ٨٨.٧٪ من المرضى المعالجين بالكلارتيروماسيدين. مدة المعالجة الموصى بها : ١٤ - ١٠٠ يوم.

وقد استحصل لينيزوليد Streptococcus pyogens, Streptococcus agalactiae Staphylococcus aureus Clarithromycin بمعدلات قابلة للمقارنة مع

الأحاج المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية:

- لنيزوليد معادل للأدوية المقارنة [dicloxacillin / oxacillin , vancomycin] في معالجة الأخماق المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية بجرعات ٦٠٠ ملغ مرتين يومياً وريدياً أو فموياً وقد أدى لنيزوليد إلى شفاء ٨٩,١% من المرضى المقيمين سريرياً مقابل ٨٤,٩% من المرضى المعالجين بالأدوية المقارنة

- وقد استُحصل لينيزيوليد (MRSA Streptococcus aureus بما في ذلك Staphylococcus aureus) بمعدلات قابلة للمقارنة مع الأدوية المقارنة S epidermidis و S pyogens , Streptococcus agalactiae

* الدراسات التي أجريت على أحماق القدم السكرية بما في ذلك العائدة لـ MRSA بيّنت فعالية علاجية ممتازة للينيزوليد بجرعة ٦٠٠ ملغ وريدياً/أو فموياً كل ١٢ ساعة (مع امكانية المشاركة مع Aztreonam لتفطية الجراثيم سلبية الغرام) وذلك لدى مقارنة النتائج بالأدوية المقارنة (aminopenicillin /β Lactamase inhibitors)

الجرعة وطريقة الاستعمال Dosage and Administration

فترة العلاج الموصى بها	الجرعة	الإصابة
١٤ - ٢٨ يوم	٦٠٠ ملغم كل ١٢ ساعة	الأخماق الناشئة عن المكورات المعاوية <i>Enterococcus faecium</i> المقاومة للفانکومايسين وتجرثيم الدم المراافق
١٠ - ١٤ يوم	٦٠٠ ملغم كل ١٢ ساعة	ذات الرئة عند مرضى المشافي الانتانات المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية ذات الرئة المكتسبة (حالات تجرثيم الدم المرافقة)
١٠ - ١٤ يوم	٤٠٠ ملغم كل ١٢ ساعة	الانتانات غير المختلطة للجلد والأنسجة الجلدية

المراجع

1. **ZYVOX™ (linezolid) Brochure - For the - Anti-Infective Drug Products - Advisory Committee Meeting - 24 March 2000 -**
Pharmacia and Upjohn.
 2. **ZYVOX™ Product information - Pharmacia & Upjohn January 2001.**
 3. **BA Liskly et al, Clin Infect Dis, 2004.**
 4. **First of a kind - Chembytes e-zine 2001- Royal Society of Chemistry, 2004**
 5. 1. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections.
Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid. Infect Dis Clin North Am. 2000; 14(2):463-74.
2. Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs. 2000;59(4):815-27
3. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. Drugs.2000 Jan;59(1):7-16
4. Zyvox PI
 6. 1. S. J. Brickner et al, J. Med. Chem., 1996, **39**, 673.
 7. Doc kaiser's Microbiology Home Page Updated: Oct. 13, 2004