

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
для лікарського засобу
ЛІНЕЗОЛІД-ГЕТЕРО
(таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Госпітальна пневмонія

Нозокоміальна пневмонія чи госпітальна пневмонія визначається, як пневмонія, яка виникає через 48 годин після надходження до стаціонару чи пізніше, якщо вона не виявлялась до надходження до стаціонару. Пневмонія, викликана вентиляцією легень, є великою підгрупою госпітальних пневмоній, яка виникає у реанімації та визначається, як пневмонія, яка виникає після більш ніж 48-72 годин трахеальної інтубації та, як вважається, вражає від 10% до 20% пацієнтів, які одержують механічну вентиляцію легень більше 48 годин.

Госпітальна пневмонія виникає з частотою 5-10 випадків на 1000 пацієнтів, прийнятих до стаціонару; вона вважається найпоширенішою формою госпітальних інфекцій у Європі та США. Більше 90% випадків пневмонії, які виникають у реанімації, спостерігається у пацієнтів з інтубацією і механічною вентиляцією легень.

Кумар С.Т., Яссен А., Боумік Т., Діксіт Д. Рекомендації з Керівництва 2016 р. для лікування дорослих пацієнтів з госпітальною пневмонією та пневмонією, викликаною вентиляцією легень. Р Т. 2017 р., грудень; № 42 (12): стор. 767-772.

Каліл А.С., Метерський М.Л., Кломпас М., Мускедер Дж., Свіні Д.А., Палмер Л.Б., Наполітано Л.М., О'Грейді Н.П., Барлетт Дж. Дж., Каратал Дж., Ел Соль А.А., Евіг С., Фі П.Д., Файл Т.М., Рестрено М.І., Робертс Дж. Е., Вотерер Дж. В., Круз П., Найт С.Л., Брозек Дж. Л. Короткий огляд: лікування дорослих пацієнтів з госпітальною пневмонією та пневмонією, викликаною вентиляцією легень: 2016. Керівництво з клінічної практики для Товариства інфекційних захворювань США та Торакального Товариства США. «Клінічні інфекційні захворювання». 01 вересня 2016 р.; № 63 (5): стор. 575-82.

Негоспітальна пневмонія

За оцінками, частота виникнення негоспітальної пневмонії становить від 1.5 до 14 випадків на 1000 осіб-рік, на цей показник впливають географічні і сезонні фактори, характеристики місцевого населення. У США частота виникнення пневмонії становить 24.8 випадків на 10000 дорослих на рік, цей показник збільшується з віком пацієнтів. Пневмонія займає восьме місце серед основних причини смерті, це – основна причина смертності від інфекційних захворювань. Серед пацієнтів реанімації смертність становить 23% випадків. Вважається, що всі пацієнти з супутніми хронічними захворюваннями мають ризик пневмонії, але особливими факторами ризику є певні патогенні мікроорганізми, зокрема рнеумососси, стійкі до медичних препаратів, контакт з дітьми у закладах денного догляду, прийом бета-лактаму протягом останніх 90 днів, порушення, пов'язані зі зловживанням спиртними напоями, хронічні захворювання, пригнічення імунної системи; а також псевдомонозна бронхоектазія, погане харчування, кортикостероїдна терапія, прийом антибіотиків більш ніж сім днів протягом попереднього місяця.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/#:~:text=The%20estimated%20worldwide%20incidence%20of,higher%20rates%20as%20age%20increases>.

Інфекції шкіри і м'яких тканин з ускладненнями (сSSTI)

Інфекції шкіри і м'яких тканин з ускладненнями (сSSTIs) – це тип тяжких інфекційних захворювань, які вражають глибокі м'які тканини. Додатковим ускладненням інфекцій шкіри і м'яких тканин з ускладненнями є стійкий до метіциліну *Staphylococcus aureus*, воно пов'язане з підвищенням показників госпіталізації, витрат на медичне обслуговування і загальної смертності.

Інфекції шкіри і м'яких тканин є великою частиною загальних клінічних захворювань, які часто потребують активного лікування в умовах стаціонару. Ці інфекції мають різні прояви; вони пов'язані з мікробною інфекцією епідермісу, дермісу, поверхневої фасції, підшкірних тканин та, у найтяжчому випадку - м'язів¹. Інфекції шкіри і м'яких тканин з ускладненнями є найбільш тяжкими, це ураження більш глибоких м'яких тканин, інфекційний целюліт, інфекції на місці виразки чи поранення, інфекції на місці хірургічного втручання, великі абсцеси, опіки з інфекціями, виразки шкіри, діабетичні виразки стопи.

Леонг Г.Н., Куруп А., Тен М.Й., Ква Е.Л.Г., Ліау К.Г., Вілкокс М.Г. Лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин з ускладненнями з особливою увагою до ролі новітніх антибіотиків. «Резист. до препаратів інф.». 2018 р., 25 жовтня; № 11: стор. 1959-1974.

VI.2.2. Резюме користі лікування

Препарат «Лінезолід» можна вважати першим антибіотиком з групи оксазолідинонів. Ця сполука є синтетичним антибіотиком, який інгібує синтез білків бактерій шляхом зв'язування з рРНК. Він також інгібує створення первинної структури під час синтезу білків, що може зменшувати довжину пептидного ланцюгу, який утворюється, і частоту реакції подовження трансляції. «Лінезолід» схвалений для лікування інфекцій, викликаних *Enterococcus faecium*, стійким до ванкоміцину, госпітальної пневмонії, викликаной *Staphylococcus aureus*, інфекцій шкіри та м'яких тканин з ускладненнями (SSSIs), інфекцій шкіри та м'яких тканин без ускладнень, викликаних *S. aureus* чи *Streptococcus pyogenes*, чутливими до метіциліну, та негоспітальної пневмонії, викликаной *Streptococcus pneumoniae*. *S. aureus*, стійкий до метіциліну, та *Enterococci*, стійкі до ванкоміцину, вважаються найпоширенішими грампозитивними бактеріями, які знаходяться у реанімаційних відділеннях, і лінезолід, як антибактеріальний препарат, зазвичай використовується для лікування пацієнтів з інфекціями, які знаходяться в реанімації. Препарат має значну активність *in vitro* та *in vivo* проти зазначених мікроорганізмів та вважається корисним антибіотиком для лікування інфекцій у реанімаційних відділеннях.

Наразі існує не так вже й багато варіантів лікування інфекцій, викликаних звичайними патогенами, у реанімаційних відділеннях. Включення лінезоліду до численних керівництв з клінічної практики показало, що цей препарат може бути корисним доповненням до спектру антибіотиків для лікування проти *Staphylococcus aureus*, стійкого до метіциліну, та *Enterococci*, стійких до ванкоміцину. Результати клінічних досліджень лінезоліду, які ще тривають, для лікування пневмонії, викликаной *Staphylococcus aureus*, стійким до метіциліну, та інфекцій, викликаних *Enterococci*, стійкими до ванкоміцину, вважаються дуже цінними для клінічних спеціалістів та забезпечують упевненість в ефективності цього препарату.

Хешміан С.М.Р., Фараді Т., Ганджпарвар М. «Лінезолід: огляд властивостей, функцій та застосування в реаніматології». «Drug Des Devel Ther». 2018 р., 18 червня; № 12: стор. 1759-1767.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Кількість даних про застосування лінезоліду вагітними жінками є обмеженою. У дослідженнях на тваринах було виявлено токсичність для плоду. Існує потенційний ризик для людей. Дослідження на тваринах дозволяють припустити, що лінезолід може потрапляти в грудне молоко, і, відповідно, годування груддю слід припинити до і під час приймання препарату.

Лінезолід є реверсивним неселективним інгібітором моноамін оксидази. Наявні лише дуже обмежені дані з досліджень взаємодії з іншими лікарськими препаратами і досліджень безпеки лінезоліду у разі призначення пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби, які можуть створювати для них ризик, пов'язаний з інгібіцією моноамін оксидази.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі виявлені ризики:

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мієлосупресія	Повідомлялось про мієлосупресію (зокрема анемію, лейкопенію, панцитопенію і тромбоцитопенію) у пацієнтів, які одержували лінезолід. Це може бути серйозним, життєво важливим фактором. Такі побічні явища були у деяких випадках зворотними після зменшення дози препарату (зазвичай з 600 мг на день до 300 мг на день). Пацієнти похилого віку, які одержують лінезолід, можуть мати більший ризик порушення гомеостазу, ніж молодші пацієнти.	Для пацієнтів, які одержують лінезолід, рекомендований ретельний моніторинг формули крові (зокрема рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості і всіх типів лейкоцитів). У випадку значних порушень, пов'язаних з мієлосупресією, лікування лінезолідом слід негайно припинити.
Лактацидоз	Повідомлялося про лактацидоз під час приймання лінезоліду. Якщо він виникає, слід переглянути переваги продовження застосування лінезоліду з урахуванням потенційних ризиків.	Пацієнти, у яких з'явилися ознаки і симптоми метаболічного ацидозу, зокрема регулярна нудота, блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляція під час приймання лінезоліду, потребують негайної уваги лікаря. Пацієнтам слід рекомендувати негайно припинити приймання препарату.
Токсичність для мітохондрій	Лінезолід інгібує синтез білків у мітохондріях, що призводить до таких явищ, як лактацидоз, анемія і нейропатія.	Слід уникати тривалого застосування лінезоліду без рекомендації лікаря. Лікар повинен знати про одночасне приймання будь-яких інших препаратів, оскільки взаємодія з деякими лікарськими засобами може збільшити симптоми, пов'язані з токсичністю для мітохондрій.
Синдром серотоніну і потенціал підвищення тиску (потенціал інгібування монамін оксидази)	Синдром серотоніну пов'язаний з взаємодією лінезоліду і серотоергічних речовин, зокрема антидепресантів, таких, як селективні інгібітори повторного засвоєння серотоніну. Пацієнтів слід ретельно оглядати на ознаки і симптоми синдрому серотоніну, такі, як запаморочення, сплутана свідомість, розширенні зіниці, ригідність м'язів, сильне потіння, підвищений пульс і тиск	Пацієнтам слід рекомендувати не приймати лінезолід одночасно з інгібіторами повторного засвоєння серотоніну, трициклічними антидепресантами, агоністами рецептора серотоніну 5-HT ₁ (триптанами). У цьому випадку лікар повинен прийняти рішення про припинення приймання одного чи обох препаратів.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Периферична й оптична нейропатія	<p>Повідомлялось про периферичну й оптичну нейропатію у пацієнтів, які приймали лінезолід більше 28 днів.</p> <p>Симптоми периферичної нейропатії охоплюють поступовий розвиток оніміння, поколювання чи пощипування у стопах чи долонях, підвищену чутливість до дотику, слабкість чи параліч м'язів.</p> <p>Симптоми оптичної нейропатії охоплюють порушення зору, такі, як зміну гостроти зору, зміну сприйняття кольорів, нечітке зображення і дефекти поля зору.</p>	<p>Пацієнтам з периферичною нейропатією слід уникати вживання спиртних напоїв.</p> <p>У випадку оптичної нейропатії рекомендовані негайний огляд офтальмолога і регулярний контроль зору пацієнта.</p> <p>Офтальмологічний огляд повинен включати перевірку гостроти чорно-білого/ кольорового зору й офтальмоскопію.</p>
Судоми	<p>Під час лікування лінезолідом у пацієнтів можуть виникати судоми, переважно у пацієнтів з нападами судом у минулому чи факторами ризику розвитку судом.</p>	<p>Пацієнтам слід рекомендувати надати лікарю інформацію про наявність нападів у минулому.</p> <p>У випадку таких симптомів, як раптове падіння, стискання кулаків, мимовільний рух очима, запаморочення, страх чи тривога, пацієнту слід припинити застосування препарату.</p>
Псевдомембранозний коліт	<p>Під час приймання лінезоліду може виникати коліт, викликаний антибіотиками, зокрема псевдомембранозний коліт (іноді смертельний). Симптоми можуть початися вже через один-два дні після початку приймання антибіотика.</p>	<p>Пацієнтів слід контролювати на наявність сильної діареї під час чи після приймання лінезоліду. У випадку підозри приймання лінезоліду слід негайно припинити.</p>
Тривале застосування	<p>Безпека й ефективність лінезоліду під час приймання більше 28 днів не вивчалися.</p>	<p>Тривале застосування лінезоліду можливе, лише якщо це рекомендовано лікарем.</p>

Важливі потенційні ризики:

Ризик	Що відомо (зокрема підстави для визнання потенційним ризиком)
Підвищений ризик летальних наслідків у групах пацієнтів з катетерними інфекціями, особливо грамнегативними мікроорганізмами	У відкритому дослідженні тяжко хворих пацієнтів з внутрішньосудинними катетерними інфекціями спостерігалась підвищена смертність серед пацієнтів, які одержували лікування лінезолідом, порівняно з лікуванням ванкоміцином/діклоксацилліном/оксацилліном. Основним фактором, який впливав на показник смертності, була наявність грампозитивних інфекцій на початку лікування.

Відсутня інформація:

Ризик	Що відомо
Застосування під час вагітності та годування груддю	Наявні лише обмежені дані щодо застосування лінезоліду вагітними жінками. У дослідженнях на тваринах було виявлено токсичність для плоду. Існує потенційний ризик для людей. лінезолід не можна застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли потенційні переваги перевищують теоретичний ризик. Дослідження на тваринах показали, що лінезолід і його метаболіти можуть потрапляти в грудне молоко. Тому годування груддю слід припинити до і під час приймання препарату.
Застосування у разі тяжкої ниркової недостатності	У даних, наявних на цей час, є лише обмежена інформація щодо сильнішого впливу первинних метаболітів лінезоліду на пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Лінезолід слід призначати з особливою обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, і лише у разі, якщо вважається, що потенційні переваги перевищують теоретичний ризик.
Застосування у разі печінкової недостатності	У даних, наявних на цей час, є лише обмежена інформація щодо сильнішого впливу первинних метаболітів лінезоліду на пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Лінезолід слід призначати з особливою обережністю пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю, і лише у разі, якщо вважається, що потенційні переваги перевищують теоретичний ризик.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів розробляються Огляди характеристик продукту (SmPC), у яких надається детальна інформація для лікарів, фармацевтів та інших медичних працівників щодо застосування препарату, ризиків та рекомендацій для їх мінімізації.

Інформація з цього питання, пов'язаного з безпекою, наведена у відповідному розділі Інструкції з медичного застосування. Заходи, зазначені в цих документах, відомі, як стандартні заходи для мінімізації ризиків.

Для цього препарату немає додаткових заходів для мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заходи, заплановані протягом післяреєстраційного періоду)

Будь-які дослідження безпеки чи ефективності лінезоліду у період після реєстрації не проводяться і не плануються.

VI.2.7. Резюме змін, внесених до плану управління ризиками

Версія №	Дата підписання	Внесені зміни
1.1	28.03.2023 р.	План управління ризиками був оновлений для забезпечення його відповідності оновленій Інструкції з медичного застосування; було оновлено розділи I, II, V, VI та VII (Додаток 2) плану управління ризиками.
1.0	01.09.2022 р.	Первинна версія