

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Торгова назва: Інфузолід®, розчин для інфузій 2 мг/мл по 300 мл у пакеті полімерному, поміщеному у пакет з металізованим покриттям.

МНН: Linezolid

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Лінезолід — це протимікробний засіб, який належить до нового класу протимікробних препаратів — оксазолідинонів. Показанням до застосування препарату є інфекції, спричинені чутливими мікроорганізмами (грампозитивні аероби *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*; коагулазонегативні стафілококи *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; стрептококи групи C; стрептококи групи G; грампозитивні анаероби *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus sp.*), а саме: госпітальна (лікарняна) і негоспітальна (позалікарняна) пневмонія; інфекції шкіри та її структур: ускладнені, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*; неускладнені, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.

Пневмонія — це гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, для якого характерне вогнищеве ураженням легенів з наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Це загальнопоширене захворювання, від якого страждає приблизно 450 млн. людей на рік у всьому світі і одна з основних причин смерті серед всіх вікових груп — 4 мільйони (7 %) від загального числа смертей у світі щорічно. Найбільший ризик захворювання становить для дітей молодше 5 років і людей похилого віку (старше 75 років). Також захворювання дуже небезпечно для людей з пригніченою імунною системою при ВІЛ/СНІД, у онкологічних хворих, що отримують хімотерапію, після трансплантації органів і при тривалому лікуванні стероїдами.

Лікарняна пневмонія — це пневмонія, інфікування якою відбувається у лікарні. Цей тип пневмонії є більш важким, тому що бактерії, що її викликають більш стійкі до протимікробної терапії. особливо небезпечно це для людей, які знаходяться на штучній вентиляції легень.

Позалікарняна пневмонія — це звичайна, найбільш поширена пневмонія, інфікування якою відбувається у звичайному побуті.

Інфекції шкіри і м'яких тканин зазвичай викликаються стафілококами і стрептококами — бактеріями, які є на поверхні шкіри і слизових оболонках роту і носу у нормальних здорових людей. В певних умовах, коли існує пошкодження шкіри, навіть непомітне, бактерії можуть проникати в шкіру і м'які тканини і викликати розвиток інфекції, що вимагає протимікробного та хірургічного лікування. Це дуже часта причина госпіталізації у хірургічні відділення.

Ентерококи входять до нормальної мікрофлори ротової порожнини, кишечника і статевих органів. Але в певних умовах, зазвичай на фоні пригніченого імунітету, може розвивається інфекційний процес (сечостатевої системи, кишечника і ін.), особливість якого полягає у значній стійкості ентерококів до сучасних протимікробних засобів.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лінезолід — синтетичний протимікробний засіб, який відноситься до нового класу антибіотиків оксазолідинонів. Цей препарат, вбиває бактерії або запобігає їх росту шляхом втручання в синтез білку всередині бактерій. Він використовується для серйозних інфекцій, які важко піддаються лікуванню іншими антибіотиками. Механізм дії лінезоліду відрізняється від інших антибактеріальних агентів; отже, перехресна резистентність між лінезолідом та іншими класами антибіотиків мало ймовірна. Однак, про випадки резистентності до лінезоліду повідомлялось. Лінезолід може бути корисним у лікуванні інфекцій, викликаних грампозитивними бактеріями, які стійкі до інших антибіотиків, особливо інфекції, спричинені полірезистентними

стафілококами або ентерококами. На основі даних досліджень пацієнтів і клінічного досвіду останніх років можна зробити висновок, що лінезолід являє собою ефективний препарат у лікуванні лікарняної і позаликарняної пневмонії, інфекцій шкіри та м'яких тканин, що викликані чутливими бактеріями, інфекцій, викликаних ентерококами, включаючи стійкі до ванкоміцину штами. Лінезолід може бути призначений тільки в умовах стаціонару та після проведення консультацій з відповідними фахівцями, такими як мікробіолог і фахівець з інфекційних захворювань.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Недостатній досвід застосування лікарського засобу у людей з печінковою і нирковою недостатністю. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мієлосупресія (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію).	Повідомлялося про зниження кількості клітин крові у пацієнтів, які отримували лінезолід. Ризик цих ефектів, мабуть, пов'язаний з тривалістю лікування (більше 10–14 днів терапії). Літні люди можуть піддаватися більшому ризику, ніж більш молоді пацієнти. Зменшення кількості тромбоцитів (тромбоцитопенія) може частіше виникати у пацієнтів з тяжкою недостатньою функцією нирок.	Лікар повинен бути поінформований про будь-яких поточні або минулі проблеми, пов'язані з клітинами крові, наприклад, легка поява синців і кровотечі, анемія (низький рівень червоних кров'яних клітин), схильність до інфекцій (може бути ознакою низького рівня лейкоцитів). Лікар повинен бути проінформований про будь-які проблем з нирками. Деякі препарати можуть збільшувати ризик кровотеч, тому лікар повинен бути інформований про всі супутні препарати. Рівень клітин в крові можна контролювати за допомогою лабораторних аналізів до і під час лікування, таким чином можливі проблеми можуть бути виявлені на ранній стадії і лікування лінезолідом може бути припинене.
Діарея та коліт, пов'язані із застосуванням антибіотиків.	При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомлялося про виникнення діареї та коліту, пов'язаних з застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з <i>Clostridium difficile</i> діарею (CDAD), тяжкість проявів яких може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним результатом.	Необхідно проінформувати лікаря про всі випадки діареї, які сталися під час або після застосування лінезоліду. За наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний з застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу, необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.
Лактоацидоз.	Повідомлялось про розвиток лактоацидозу у пацієнтів, що приймали лінезолід. В цьому стані молочна кислота утворюється швидше ніж	Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію,

	видаляється, що призводить до зниження рН.	повинні негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку молочнокислого ацидозу необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики. Перед початком лікування необхідно повідомити лікаря про всі попередні випадки лактоацидозу та всі супутні лікарські засоби.
Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва.	Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом. Такі повідомлення, в першу чергу, стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).	Необхідно повідомляти лікаря про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадіння частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд з направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає лінезолід протягом більш ніж рекомендовані 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір. У разі розвитку периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики. Ризик розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу, зростає.
Судоми.	Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом.	Пацієнтам необхідно інформувати лікаря, якщо у них раніше виникали судоми.
Дисфункція мітохондрій.	Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватись такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату протягом більш ніж 28 днів.	Необхідне ретельне спостереження за пацієнтом, щоб виявити можливі побічні реакції як можна раніше.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Невідповідність смертності клінічному дослідженні	У ході відкритого дослідження за участю пацієнтів з серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання смертності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкомицином/

<p>участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними використанням катетерів та спричинених грам-позитивними збудниками.</p>	<p>диклоксациліном/ оксациліном (78/363 (21,5 %) проти 58/363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на частоту смертності був стан грам-позитивної інфекції на вихідному рівні.</p> <p>Частота смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грам-позитивними організмами, була порівнянною, але у групі лікування лінезолідом частота смертності була значно вищою у пацієнтів з будь-яким іншим збудником або відсутністю збудників на вихідному рівні. Найбільша невідповідність спостерігалася під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Під час дослідження у групі лікування лінезолідом була більшою чисельність пацієнтів, у яких протягом дослідження розвинулися грамнегативні інфекції, а також пацієнтів, які померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин для лікування пацієнтів зі встановленою або можливою асоційованою інфекцією грам-негативними збудниками лінезолід слід застосовувати лише за відсутності інших варіантів лікування (див. розділ «Показання»). За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.</p>
<p>Тривале застосування (>28 днів).</p>	<p>Курс лікування звичайно триває від 10 до 14 днів, але може тривати до 28 днів. Безпека та ефективність препарату не встановлені для тривалості лікування довше 28 днів. Лікар повинен ретельно оцінювати переваги та ризики у випадку необхідності лікування більше 28 днів. Якщо тривале лікування необхідне, потрібно уважно стежити за станом пацієнта.</p>
<p>Пригнічення моноаміноксидази</p>	<p>Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO) зворотної дії. Проте в дозах, які застосовуються для антибактеріальної терапії, він не виявляє пригнічуючого впливу. У ході досліджень взаємодії лікарських препаратів та досліджень безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів з основними захворюваннями та/або супутнім лікуванням препаратами, при яких виникають певні ризики внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). //</p> <p>Застереження у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»: Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельне спостереження за станом пацієнта.</p> <p>Лінезолід не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу (MAO) А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.</p>
<p>Серотоніновий синдром.</p>	<p>Лінезолід не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу (MAO) А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЇ

Ризик	Що відомо
Фертильність	Лінезолід знижував фертильність та спричиняв відхилення морфологічних показників якості сперми у здорових дорослих самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких, що очікуються у людей. Ці зміни мали оборотний характер. Можливий вплив лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомий.
Вагітності, годування груддю.	Дані щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам обмежені. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінезолід не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати в грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом застосування препарату.
Застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.	Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів з більшим ступенем важкості ниркової дисфункції. Фармакокінетика лінезоліду та двох його метаболітів також була досліджена у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які знаходяться на гемодіалізі. У дослідженні ТСНН 14 пацієнтів отримували 600 мг лінезоліду кожні 12 годин протягом 14,5 дня. Оскільки незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити доцільність застосування лінезоліду пацієнтам при наявності ниркової недостатності і потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.
Застосування у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.	Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик. Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася у 7 пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А або Б за шкалою Чайлда — П'ю). На підставі наявних даних для пацієнтів із ураженням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів із ураженням функції печінки тяжкого ступеня не оцінювалася. Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана перевага від лікування вища за потенційний ризик.

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей

препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків та особливих умов і обмежень для його безпечного та ефективного використання.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Дослідження/захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) і заключного звіту
Відсутні	—	—	—	—

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Проведення досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	01.07.17	<p>Важливі ідентифіковані ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Мієлосупресія (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію). – Діарея та коліт, пов'язані із застосуванням антибіотиків. – Лактоацидоз. – Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва. – Судоми. – Дисфункція мітохондрій. <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Невідповідність смертності у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричинених грам-позитивними збудниками. – Тривале застосування (>28 днів). – Пригнічення моноаміноксидази – Серотоніновий синдром. <p>Відсутність інформації:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Фертильність. – Вагітності, годування груддю. – Застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. – Застосування у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. 	—
1.1	04.10.22	Оновлено додаток 2 і текст рутинних заходів відповідно оновленій інформації в інструкції для медичного застосування.	Під час проходження процедури перереєстрації в проекті інструкції для медичного застосування ЛЗ враховано інформацію з безпеки, що міститься в інструкції для медичного застосування референтного ЛЗ