

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
ЛІНЕКОК,  
таблетки вкриті плівковою оболонкою по 600 мг  
(Linezolid)**

**VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

**Показання до застосування**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми визначених мікроорганізмів, при таких станах:

- нозокоміальна пневмонія;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на тлі діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*. Лінезолід не був вивчений у лікуванні виразкових пролежнів;
- неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*;
- резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штамами *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Лінезолід не показаний для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами. У разі підозри або виявлення грамнегативного збудника потрібно негайно розпочати специфічну грамнегативну терапію.

*Стрептококи* викликають багато захворювань, включаючи фарингіт, пневмонію, ранові інфекції та інфекції шкіри, сепсис і ендокардит. Симптоми змінюються в залежності від ураженого органу. Поширеність в США становить 10649–13434 випадків на рік. Інфекції викликані стрептококами групи А стають причиною 1136–1607 смертей щороку. Стрептококові інфекції шкіри, наприклад, бешиха, супроводжується ураженням лімфатичних судин дерми, у пацієнтів спостерігаються блискучі, червоні, опуклі, ущільнені вогнища уражень з чіткими краями. При некротизуючому фасциті різко підіймається температура, спостерігається сильний біль та почервоніння в ураженій ділянці.

*Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) стає причиною понад 500 000 випадків пневмонії та понад 40 000 випадків пневмококової інфекції у США. Він викликає широкий спектр інвазивних (бактеріємія, менінгіт) і неінвазивних інфекцій (пневмонія, синусит, отит). Найчастіше симптоми пневмонії такі: продуктивний кашель, гарячка, утруднене дихання, гострий біль при спробі глибокого вдиху та збільшена частота дихальних. Септицемія може супроводжуватися лихоманкою. Якщо у людей з бактеріємією спостерігається підвищення температури, прискорене серцебиття і дихання, виникає підозра на сепсис.

*Пневмонія* – це запалення легень з підвищенням температури (вище 38 °С, можливо, до 40,5 °С), озноб, кашель (можливо з кривавою жовтою або зеленою мокротою), біль у грудях при вдиху, задишка, головний біль, запалення горла і біль у м'язах, загальне погане самопочуття, слабкість і втома, рясне потовиділення, втрата апетиту. У серйозних випадках: утруднення дихання, синюшний відтінок шкіри, сплутаність свідомості. Так у 2005 році в Сполучених Штатах пневмонія була 8 провідною причиною смерті. За оцінками, 90 % смертельних випадків, викликаних цими захворюваннями зустрічаються серед дорослих у віці 65 років і старше.

*Внутрішньолікарняна пневмонія (госпітальна пневмонія)* - це респіраторна інфекція, що розвивається більше ніж через 48 годин після госпіталізації та вражає від 0,5 % до 1,7 % пацієнтів. Лікарняна пневмонія є найпоширенішою інфекцією, що спричиняє смерть і, за оцінками, збільшує час перебування в лікарні на 7–9 днів. Смертність зростає до 76 %, якщо інфекція спричинена мультирезистентними збудниками. Інфекції шкіри та м'яких тканин включають інфекції шкіри, підшкірної клітковини, фасцій та м'язів, охоплюють широкий спектр клінічних проявів, починаючи від простого целюліту і закінчуючи швидко прогресуючим некротизуючим фасцитом.

Пневмонія залишається однією з основних причин розвитку ускладнень і смерті у літніх

людей. У 2005 році це захворювання (а також грип) було восьмою провідною причиною смерті в Сполучених Штатах і головною причиною, пов'язаною з інфекціями з летальним наслідком для всіх вікових груп. За оцінками, 90 % смертельних випадків, викликаних цими захворюваннями зустрічаються серед дорослих у віці 65 років і старше.

*Інфекції шкіри і м'яких тканин (ІШМТ)* – це бактеріальні інфекції шкіри та структур шкіри та є розповсюдженими захворюваннями, які у більшості випадків потребують застосування антибіотиків. За експертними оцінками, в Україні ІШМТ становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік. За загальними оцінками дослідників інфекції м'яких тканин та шкіри трапляються у приблизно 24 людей на кожну 1000 населення на рік. Існує низка чинників, які призводять до тяжких ускладнень: старечий вік, ожиріння, діабет та інші тяжкі супутні захворювання. Так, у 2004 році у Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Великій Британії 1,3 мільйони пацієнтів були госпіталізовані з приводу ІШМТ, у тому числі внаслідок флегмон (52,7 %), локальної хірургічної інфекції (15,8 %), діабетичної стопи (15,3 %), пролежнів (12 %). До найтяжчих груп хворих належать пацієнти чоловічої статі з низьким соціально-економічним статусом, які більше схильні до травматизації через свої умови праці та побуту. До інших чинників ризику відносять куріння і цукровий діабет, гіпотонію, підвищений рівень лейкоцитів, знижений рівень натрію у крові. Наявність гангрені підвищує тяжкість інфекції. Критеріями тяжкої інфекції є площа ураження >9 % поверхні тіла, з ураженням кінцівок та голови.

### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

Як золотий стандарт, лікування в стаціонарі, лінезолід призначається при лікуванні наступних інфекцій, спричинених чутливими штамми мікроорганізмів, наприклад внутрішньолікарняна пневмонія, позалікарняна пневмонія та ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

*Внутрішньолікарняна пневмонія* (госпітальна пневмонія) У клінічному дослідженні, в якому брали участь хворі у всьому світі, 203 пацієнтам із внутрішньолікарняною пневмонією вводили лінезолід із азтреонамом, а 193 пацієнтам із внутрішньолікарняною пневмонією - ванкоміцин з азтреонамом. Після лікування було виліковано приблизно однакову кількість пацієнтів в обох групах. Ці дослідження проводили у пацієнтів із пневмонією.

Пацієнтів лікували лінезолідом або іншою групою антибіотиків, наприклад глікопептидними антибіотиками. У цьому дослідженні було встановлено, що перевага лінезоліду над антибіотиками глікопептидів не доведена. Лінезолід та глікопептидні антибіотики (клас антибіотиків) також порівнювались в іншому дослідженні. Також у цієї групи пацієнтів лінезолід не був клінічно кращим порівняно з глікопептидними антибіотиками. Крім того, виявлено, що у пацієнтів, які отримували лінезолід, значне збільшення в два рази ризику тромбоцитопенії та шлунково-кишкових подій. *Негоспітальна пневмонія* (пневмонія у тих, хто нещодавно не був госпіталізований) У клінічному дослідженні лінезолід порівнювали з антибіотиком цефтріаксон/цефподоксим у пацієнтів із пневмонією. Триста вісімдесят одного пацієнта лікували лінезолідом, а 366 - цефтріаксоном/цефподоксимом. Щонайбільше пацієнтів, які отримували лінезолід, було виліковано (83 %) порівняно з 76,4 % пацієнтів, які отримували цефтріаксон/цефподоксим. У пацієнтів, інфікованих бактеріями *Streptococcus pneumoniae*, лінезолід вилікував ще більше пацієнтів (93,1 %) порівняно з 68,2 % пацієнтів, які отримували цефтріаксон/цефподоксим. Однак повідомлялося про деяку кількість побічних ефектів у пацієнтів, які отримували лінезолід. Дослідники дійшли висновку, що лінезолід був ефективнішим, ніж цефтріаксон/цефподоксим, у пацієнтів, госпіталізованих із позалікарняною пневмонією, із порівнянними показниками лікування при пневмонії *Streptococcus pneumoniae* та вищими показниками лікування при пневмонії, ускладненій бактеріємією. Лінезолід призначається для лікування позалікарняної пневмонії та внутрішньолікарняної пневмонії, коли це було відомо або підозрюється, що вони спричинені чутливими грампозитивними бактеріями. Визначаючи, чи лінезолід є відповідним засобом лікування, слід брати до уваги результати мікробіологічних тестів або

інформацію про поширеність стійкості до антибактеріальних засобів серед грамполозитивних бактерій.

Лінезолід не активний щодо інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками. Специфічну терапію проти грамнегативних організмів необхідно розпочинати одночасно, якщо грамнегативний патоген задокументований або підозрюється. *Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.* У дослідженні з пацієнтами з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин 819 пацієнтів отримували лінезолід або оксацилін. Частота лікування становила 69,8 % у пацієнтів, які отримували лінезолід, і 64,9 % у пацієнтів, які отримували оксацилін. Серед 298 клінічно оцінюваних пацієнтів частота лікування становила 88,6 % для пацієнтів, які отримували лінезолід, і 85,8 % у групі оксациліну. Жоден із пацієнтів, які отримували лінезолід, не повідомляв про серйозні побічні ефекти.

Було проведено дев'ять клінічних випробувань щодо лікування пацієнтів з грамполозитивними бактеріальними інфекціями. Ці дослідження включали 2489 пацієнтів, які отримували лінезолід або ванкоміцин (*інший антибіотик*). Було зроблено висновок, що лінезолід є таким же ефективним, як ванкоміцин, у пацієнтів з грамполозитивними інфекціями, проте лінезолід перевершує лікування складних інфекцій шкіри та м'яких тканин, спричинених бактеріями *Staphylococcus aureus*. Ефективність лінезоліду також порівнювали з тейкопланіном у дослідженні, в якому брали участь 430 пацієнтів з грамполозитивною інфекцією. Дослідники дійшли висновку, що одужання було кращим у пацієнтів, які отримували лінезолід (95,5 %), у порівнянні з пацієнтами, які отримували тейкопланін (87,6 %), і автори дійшли висновку, що лінезолід клінічно перевершує результати порівняно з тейкопланіном при грамполозитивних інфекціях. Лінезолід призначається для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин лише тоді, коли мікробіологічним тестом встановлено, що, як відомо, інфекцію викликають чутливі грамполозитивні бактерії. Лінезолід не активний щодо інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками. Лінезолід слід застосовувати пацієнтам із ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин з відомою або можливою коінфекцією грамнегативними організмами, якщо немає альтернативних варіантів лікування. За цих обставин лікування проти грамнегативних мікроорганізмів слід розпочинати одночасно. Прийом лінезоліду слід проводити лише в умовах стаціонару та після консультації з відповідним спеціалістом, таким як мікробіолог або інфекціоніст.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом Лінекок, таблетки, вкриті плівковою ободонкою по 600 мг:

- Застосування в період вагітності та лактації;
- Застосування при важкій печінковій недостатності;
- Застосування при важкій нирковій недостатності.

Досвід застосування в даних популяціях пацієнтів відсутній (не достатній), так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях попередньо не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мієлосупресія (зокрема, анемія, лейкопенія, панцитопенія та тромбоцитопенія)	Повідомлялося про ускладнення з боку кістового мозку та клітин кровотворної системи, у пацієнтів, що отримували лінезолід.	З обережністю слід призначати лінезолід пацієнтам і за можливості проводити клінічний аналіз стану кістового мозку та системи кровотворення у таких пацієнтів.

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва	Клінічні дослідження вказують на те, що застосування лікарських засобів може призводити до виникнення периферичної неропатії.	Оскільки ризик виникнення периферичної неропатії є наявним, слід звернути увагу лікарів та пацієнтів на можливість виникнення подібних симптомів, і своєчасно скоригувати лікування.
Лактоацидоз	Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, у пацієнтів, щ застосовують лінезолід можливий варіант виникнення лактоацидозу.	З обережністю лікарський засіб призначають пацієнтам та контролюють відповідний стан, за потреби коригують симптоми лактоацидозу або відміняють препарат.
Серотоніновий синдром	Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти.	Одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних засобів протипоказане.
Судоми	Про розвиток серйозних м'язових реакцій, а саме судом, неодноразово повідомлялось у клінічній практиці, це є зафіксований факт, що може бути проявом дії лінезоліду.	Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб, особливо пацієнтам з підвищеною вірогідністю виникнення як спонтанних судом так і медикаментозно викликаних. За перших олак виникнення даних симптомів слід переглянути та скоригувати відповідне лікування.
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, тяжкість проявів яких може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним наслідком.	У разі наявності підозри на діарею чи коліт, що пов'язані з застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу, необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними засобами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи.
Дисфункція мітохондрій	Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків.	Ці явища більш поширені при застосуванні лікарського засобу протягом більш ніж 28 днів. Слід контролювати строки лкування таких пацієнтів та загальний стан.
Довготривале застосування (>28 днів)	Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більше 28	Медичному персоналу рекомендовано звернути увагу на те, що максимальна тривалість

	днів не встановлені.	лікування - 28 днів.
--	----------------------	----------------------

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо.
Підвищений ризик смерті у пацієнтів із катетер-асоційованими інфекціями, особливо спричиненими грампозитивними збудниками.	Показники смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грампозитивними організмами, були схожі (переважне співвідношення 0,96; 95% довірчий інтервал 0,58–1,59), але у групі лікування лінезолідом частота летальних випадків була значно вищою (p=0,0162) у пацієнтів з будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на вихідному рівні (переважне співвідношення 2,48; 95% довірчий інтервал: 1,38–4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом, набули грамнегативні інфекції протягом дослідження та померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною супутньою інфекцією, спричиненою грамнегативними збудниками, лінезолід слід застосовувати лише за відсутності інших варіантів лікування. За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування в період вагітності та лактації;	Дані щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам обмежені. Існує потенційний ризик для людини. Лінекок 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 лікарського засобу.
Застосування при важкій печінковій недостатності;	Клінічний досвід застосування обмежений, особливо щодо пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня, тому лікарський засіб слід призначати з обережністю. Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю рекомендується лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик
Застосування при важкій нирковій недостатності.	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. 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.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

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

Не застосовано.

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
0.1	-	-	Перший ПУР, змін не було.