

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЛАЕН®,
таблетки, вкриті плівковою оболонкою,
по 600 мг

ЛІНЕЗОЛІД
(LINEZOLID)

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.

Статистичні дані демонструють, що у 50 % випадків і більше інфекційні ускладнення в медичних закладах спричинені грампозитивними мікроорганізмами. В структурі нозокоміальних інфекцій в європейських країнах *S. aureus* є причиною близько 30 %, а *S. epidermidis* – 18 % нозокоміальних інфекцій у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.

Захворюваність на негоспітальну пневмонію в Україні становить близько 380,0 випадків на 100 тис. дорослого населення, а смертність – 11,7 випадку на 100 тис. дорослого населення.

Нозокоміальна (госпітальна) пневмонія (ГП) розвивається у 0,5–1 % госпіталізованих хворих. Серед пацієнтів хірургічних відділень і палат інтенсивної терапії показник зростає до 15–20 % випадків, а серед хворих, що перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ) – до 18–60 %. Летальність від ГП коливається в межах 10–30 %, а серед хворих, що перебувають на ШВЛ, може досягати 70 %.

Інфекції шкіри та її структур в економічно розвинутих країнах становлять до 1/3 всіх інфекційних захворювань і є найчастішою причиною звернення пацієнтів за хірургічною допомогою: 10 % госпіталізацій у Великій Британії, та 330 000 госпіталізацій на рік у США.

У Сполучених Штатах за рік виявлено 35,5 % нозокоміальних інфекцій, спричинених ванкоміцин-резистентними (VRE) штамми. Рівень госпіталізації з VRE-інфекції продовжує зростати.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

В широкому рандомізованому, подвійному сліпому, багатоцентровому дослідженні ($n=826$) лінезолід продемонстрував високі показники клінічного (рівень клінічного вилікування становив 69,8 проти 64,9 % і частота – 88,6 %, проти 85,8 %) та мікробіологічного (88,1 % проти 86,1 %) одужання та не нижчі порівняно з оксациліном/диклоксациліном при лікуванні пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та її структур, включаючи целюліт, шкірні абсцеси, еризипелоїди та хірургічні інфекції.

Аналіз порівняльної ефективності лінезоліду і ванкоміцину та виживання пацієнтів при нозокоміальній пневмонії, викликаній MRSA, на підставі двох рандомізованих контрольованих досліджень, проведених за схожим дизайном ($n=1019$) продемонстрував статистично достовірно вищий показник 28-денного виживання в групі хворих, які отримували лінезолід порівняно з ванкоміцином ($p = 0,05$). Частота одужання в разі MRSA-пневмонії також була достовірно вище при лікуванні лінезолідом (59 %) у порівнянні з ванкоміцином (35,5 %), $p < 0,01$.

У порівняльному контрольованому багатоцентровому дослідженні вивчалась ефективність лінезоліду ($n = 381$) в лікуванні негоспітальної пневмонії з акцентом на пацієнтів із *Streptococcus pneumoniae*. Препаратами порівняння були цефподоксиму проксетил ($n = 366$) та цефтриаксон ($n = 366$). У всіх пацієнтів лінезолід продемонстрував вищий показник клінічного одужання, ніж цефтриаксон/цефподоксим (83,0 % проти 76,4 % відповідно; $p = 0,040$) зі

схожими показниками ерадикації в обох групах, відповідно (88,7 % проти 89,9 % відповідно; $p = 0,830$).

Також ефективність лінезоліду виявилася достовірно вище в підгрупі госпіталізованих пацієнтів з НП, ускладненою пневмококовою бактеріємією – 93 і 68,2 %, відповідно.

В метааналізі 10 ретроспективних досліджень ($n=967$) порівнювалась ефективність даптоміцину та лінезоліду в лікуванні бактеріємії, спричиненої ВРЕ. Основним показником була 30-денна смертність. У результаті серед пацієнтів, які отримували даптоміцин, спостерігалась значно більша 30-денна смертність від усіх причин (ВШ, 1,61; 95 % ДІ, 1,08 до 2,40) та пов'язаних з інфекцією (ВШ, 3,61; 95 % ДІ, 1,42 до 9,20), ніж пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Немає даних щодо ефективності застосування лінезоліду у вагітних жінок, жінок, які годують грудьми, пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтів із печінковою недостатністю.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Негативний вплив на функцію кісткового мозку та кровотворення.</p> <p><i>(Міелосупресія).</i></p>	<p>Є дані, що терапія лінезолідом у рідкісних випадках може мати негативний (пригнічувальний) вплив на функцію кісткового мозку, що призводить до зменшення вироблення необхідної кількості клітин крові (тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів) та виникнення відповідних наслідків. Одним із факторів, що негативно впливає на функцію кісткового мозку, є тривале застосування препарату (понад 10–28 днів). Також існують вразливі групи осіб, у яких частіше виникають ці порушення (пацієнти літнього віку; особи, які мають захворювання крові; пацієнти із нирковою недостатністю тяжкого ступеня; пацієнти, які супутньо отримують лікування іншими препаратами, що негативно впливають на систему крові).</p>	<p>При призначенні лінезоліду слід враховувати вік пацієнта, функціональну спроможність нирок, показники периферичної крові та лікарські засоби (ЛЗ), що застосовуються для лікування основного чи супутніх захворювань.</p> <p>Не слід перевищувати максимальної рекомендованої тривалості лікування (28 днів) лінезолідом.</p> <p>Всім пацієнтам, які отримують лінезолід, слід щотижня проводити загальний аналіз крові.</p> <p>У разі виникнення значного зниження кількості клітин крові (від вихідного рівня) необхідним є розгляд питання (з точки зору користь-ризик) про припинення чи продовження терапії лінезолідом.</p>

<p>Значне підвищення концентрації молочної кислоти в крові.</p> <p><i>(Лактоацидоз).</i></p>	<p>Є дані, що терапія лінезолідом у рідкісних випадках може супроводжуватися зростанням концентрації молочної кислоти в крові (лактоацидоз). Одним із факторів, що сприяє розвитку лактоацидозу, є тривале застосування препарату (понад 28 днів). Симптомами лактоацидозу можуть бути багаторазова блювота, нудота, біль у животі та задишка. Остаточний діагноз може бути поставлений лише після визначення рівня бікарбонатів у крові. Такий стан є життєво небезпечним, тому потребує надання невідкладної медичної допомоги.</p>	<p>Не слід перевищувати максимальної рекомендованої тривалості лікування (28 днів) лінезолідом.</p> <p>У разі появи симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, біль у животі) та задишки пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою.</p> <p>У разі виявлення лактоацидозу необхідним є розгляд питання (з точки зору користь-ризик) про припинення чи продовження терапії лінезолідом.</p>
<p>Негативні наслідки, обумовлені порушенням синтезу білка у мітохондріях</p> <p><i>(Мітохондріальна токсичність).</i></p>	<p>Є дані, що терапія лінезолідом у рідкісних випадках може супроводжуватися порушенням синтезу білка у клітинах, що відбувається за участі мітохондрій. (мітохондріальна токсичність). Одним із факторів, що сприяє порушенню функції мітохондрій, є тривале застосування препарату (понад 28 днів). Описаними наслідками мітохондріальної токсичності, обумовленої прийомом лінезоліду, є лактоацидоз (підвищення концентрації молочної кислоти в крові), анемія (зниження рівня гемоглобіну або кількості еритроцитів), периферична нейропатія (порушення функції нервових волокон рук та ніг) та нейропатія зорового нерва (погіршення зору).</p>	<p>Не слід перевищувати максимальної рекомендованої тривалості лікування (28 днів) лінезолідом.</p> <p>У разі необхідності тривалого (понад 7 днів) застосування препарату слід проводити моніторинг картини крові.</p> <p>У разі появи симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, біль у животі) та задишки пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою.</p> <p>Аналогічно, при порушенні зору, зниженні кількості еритроцитів чи рівня гемоглобіну, а також у разі появи скарг з боку периферичної нервової системи (порушення чутливості та функції кінцівок) слід негайно звернутися до лікаря відповідного профілю.</p> <p>Рішення про припинення чи продовження терапії лінезолідом приймається лікарем на підставі оцінки</p>

		користі та потенційних ризиків цієї терапії.
<p>Побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) при одночасному застосуванні лінезоліду із серотонінергічними препаратами чи інгібіторами моноамінооксидази.</p> <p><i>(Серотоніновий синдром).</i></p>	<p>Є дані, що при одночасному застосуванні лінезоліду із серотонінергічними препаратами (включаючи антидепресанти) чи інгібіторами моноамінооксидази можливе виникнення побічних реакцій з боку ЦНС (судоми, психомоторне збудження, надмірне потовиділення, тремор, ністагм, гіпертензія, гіпертермія тощо), що має назву серотоніновий синдром.</p>	<p>Рішення про можливість одночасного застосування ЛЗ Лаен[®], таблетки, вкриті оболонкою, по 600 мг (Лаен[®]) з іншими препаратами має приймати лікар та контролювати безпечність комбінованої терапії. У разі виникнення симптомів, що свідчать про серотоніновий синдром (судоми, психомоторне збудження, надмірне потовиділення, тремор, ністагм, гіпертензія, гіпертермія тощо), необхідна консультація у лікаря. Рішення про припинення чи продовження терапії лінезолідом приймається лікарем на підставі оцінки користі та потенційних ризиків цієї терапії</p>
<p>Порушення з боку периферично нервової системи та розлади зору.</p> <p><i>(Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва).</i></p>	<p>Є дані, що терапія лінезолідом у рідкісних випадках може супроводжуватися порушеннями з боку периферичної нервової системи (периферична нейропатія) та розладами зору (нейропатія зорового нерва). Основним фактором ризику таких наслідків є тривале застосування препарату (понад 28 днів). Крім того, периферична нейропатія може виникати у пацієнтів, які отримують, або нещодавно приймали, антибактеріальні препарати для лікування туберкульозу.</p>	<p>Не слід перевищувати максимальної рекомендованої тривалості лікування (28 днів) лінезолідом. У разі тривалого застосування препарату чи погіршення зору слід отримати консультацію у лікаря офтальмолога. Аналогічно, у разі появи симптомів з боку периферичної нервової системи (порушення чутливості та/чи біль у кінцівках та інших частинах тіла) слід отримати консультацію у невропатолога. Рішення про припинення чи продовження терапії лінезолідом приймається лікарем на підставі оцінки користі та потенційних ризиків цієї терапії</p>

Судоми.	Є дані, що терапія лінезолідом у рідкісних випадках може супроводжуватися виникненням судом, особливо у тих пацієнтів, у яких вони спостерігалися раніше.	Слід враховувати ризик появи судом у пацієнтів, які їх мали в анамнезі. У разі виникнення судом на фоні терапії лінезолідом, слід отримати консультацію у невропатолога. Рішення про припинення чи продовження терапії лінезолідом приймається лікарем на підставі оцінки користі та потенційних ризиків цієї терапії.
Діарея, пов'язана із застосуванням антибіотиків. (Псевдомембранозний коліт).	Є дані, що внаслідок застосування антибіотиків, зокрема лінезоліду, пригнічується нормальна мікрофлора кишечника і починається ріст бактерій <i>Clostridium difficile</i> , що спричиняють серйозну діарею (псевдомембранозний коліт).	Якщо під час або після лікування лінезолідом розвивається діарея тяжкого ступеня необхідно припинити застосування препарату та відразу звернутися за консультацією / медичною допомогою до лікаря.
Тривале застосування (більше 28 днів).	Є дані, що при перевищенні рекомендованої максимальної тривалості терапії лінезолідом, що становить 28 днів, зростає ризик появи серйозних побічних реакцій (лактоацидоз, периферична нейропатія, нейропатія зорового нерва, мієлосупресія)	Не слід перевищувати максимальної рекомендованої тривалості лікування (28 днів) лінезолідом. Рішення про тривалу (більш 28 днів) тривалість терапії лінезолідом приймається лікарем на підставі оцінки користі та потенційних ризиків цієї терапії.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Зростання летальності у разі приєднання грамнегативної мікрофлори. (Підвищений ризик летального наслідку у пацієнтів із катетер-асоційованими інфекціями)	У клінічних дослідженнях було виявлено, що при приєднанні грамнегативної мікрофлори у процесі лікування лінезолідом катетер-асоційованих інфекцій системи кровообігу, спричинених грамположитивними збудниками, зростає показник летальності. З огляду на зазначене, у разі підозри або виявлення супутньої інфекції, спричиненою грамнегативними збудниками, необхідним є корекція складу антибактеріальної терапії.

(КАІ), особливо при приєднанні грамнегативної мікрофлори).

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у вагітних жінок та жінок, які годують грудьми.	Немає достатньої кількості даних про безпеку застосування лінезоліду під час вагітності та у період годування грудьми. Відомо, що лінезолід та його метаболіти проникають у грудне молоко. Крім того, результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність у лінезоліду репродуктивної токсичності. Не слід застосовувати препарат під час вагітності окрім випадків нагальної потреби, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик. Також слід припинити грудне вигодовування протягом лікування препаратом.
Безпека застосування у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.	Оскільки клінічні дані про безпеку застосування лінезоліду у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю обмежені, рекомендується застосовувати препарат цим пацієнтам лише тоді, коли очікувана користь від лікування переважатиме потенційний ризик.
Безпека застосування у пацієнтів із печінковою недостатністю.	Оскільки клінічні дані про безпеку застосування лінезоліду у пацієнтів із печінковою недостатністю обмежені, рекомендується застосовувати препарат цим пацієнтам лише тоді, коли очікувана користь від лікування переважатиме потенційний ризик.

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

ЛЗ Лаен[®] має інструкцію для медичного застосування, що містить інформацію про застосування препарату, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ Лаен[®] не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Лаен[®] у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ Лаен[®] за власною ініціативою.

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

Не застосовно (перша версія ПУР).