

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу *Лінесса, розчин для інфузій, 2мг/мл*

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Епідеміологія захворювання дає інформацію про:

1. Ступінь захворювання або стану:
 - в різних групах людей;
 - в різних регіонах світу.
2. Причини і наслідки, пов'язані із захворюванням.
3. Контроль захворювання.

Нозокоміальна пневмонія

Нозокоміальна пневмонія або **внутрішньолікарняна пневмонія** (ВЛП) – пневмонія, яка виникає через 48 годин або більше після госпіталізації пацієнта та не присутня під час госпіталізації.

Значний відсоток виникнення ВЛП пов'язаний з апаратами штучної вентиляції легень, які застосовуються у відділеннях інтенсивної терапії. ВЛП виникає з частотою від 5 до 10 випадків на 1000 госпіталізацій і вважається найпоширенішою причиною внутрішньолікарняної інфекції в Європі та Сполучених Штатах. Понад 90 % епізодів пневмоній, що розвиваються у відділеннях інтенсивної терапії, виникають у пацієнтів, які знаходяться на інтубації та штучній вентиляції легень.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/>

Негоспітальна пневмонія

Під **негоспітальною пневмонією** (НП) слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (за межами стаціонару або пізніше 4 тижнів після виписки із нього, або було діагностовано в перші 48 годин від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях; задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Оцінка захворюваності на позалікарняну пневмонію у всьому світі коливається від 1,5 до 14 випадків на 1000 людино-років і залежить від географічних даних, сезонності та демографічних даних населення.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>

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*

Інфекції шкіри, що викликають її гнійне запалення, були виділені в групу інфекційних дерматозів французьким вченим *H. Leloir* в 1891 р під назвою піодерміти (*pyon* – гній, *derma* – шкіра). В Європейських країнах та США піодермії зазвичай відносять до великої групи інфекцій шкіри і м'яких тканин (ШМТ), що включає, крім інфекцій шкіри і її придаткових утворень, інфекції підшкірно-жирової клітковини і нижчих тканин.

Вторинні (**ускладнені**) піодермії розвиваються на тлі пошкоджень шкіри або супутньої патології (наприклад, діабетична виразка стопи, інфекції після укусів тварин, післяопераційні рани і

посттравматичні інфекції), а також на тлі дерматозів, що супроводжуються свербінням і розчесуванням (алергічний дерматит, псоріаз, короста та ін.).

Хоча *S. aureus* і *S. pyogenes* залишаються головними збудниками, зазвичай зустрічаються мікроби сімейства *Enterobacteriaceae*, неферментуючі грамнегативні бацили і анаероби.

Неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*

До **неускладнених ШМТ** належать поверхневі інфекції, як-от целюліт, прості абсцеси, імпетиго та фурункули. Ці інфекції добре реагують або на контроль над джерелом (тобто дренаж чи санація), або на простий курс антибіотиків. Неускладнені ШМТ становлять невеликий ризик для життя пацієнтів та їх кінцівок. ШМТ можуть бути викликані будь-яким із величезної кількості патогенних мікроорганізмів, і вони можуть бути мономікробними (викликані одним патогеном) або полімікробними (викликані двома або більше патогенами). Майже всі неускладнені ШМТ викликаються *S. aureus* або (менш часто) *S. pyogenes* (бета-гемолітичні стрептококи групи А).

<https://emedicine.medscape.com/article/1830144-overview#:~:text=Uncomplicated%20SSTIs%20include%20superficial%20cellulitis,risk%20to%20life%20and%20limb.>

Резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штамами *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією

Захворювання, зазвичай викликані ентерококами, включають:

- інфекції сечовивідних шляхів;
- ендокардит (запалення внутрішньої оболонки серця);
- сепсис (стан, що розвивається на тлі надмірної відповіді імунної системи організму на інфекцію);
- катетер-асоційовані інфекції;
- раньові, тазові та інфекції черевної порожнини.

Багато випадків зараження відбувається внаслідок бактеріальної траслокації (переміщення) кишкової флори пацієнта. Ентерококи можуть розповсюджуватися та призводити до зараження сечовивідних шляхів, інтраабдомінального (внутрішньочеревного) інфікування.

Бактеріємія (зараження крові) є причиною заселення більш віддалених тканин, таких як ендокард. Найбільш важливою особливістю роду ентерококів є їхній високий рівень ендемічної антибіотикорезистентності (стійкості до антибіотиків). Деякі ентерококи мають внутрішні механізми стійкості до бета-лактамних антибіотиків (пеніциліни і цефалоспорины), а також до багатьох аміноглікозидних антибіотиків. В останні три десятиліття з'явилися особливо вірулентні штами ентерококів, резистентні до ванкоміцину (vancomycin-resistant enterococcus, or VRE) і здатні спричинити внутрішньолікарняні інфекції.

<https://cyberleninka.ru/article/n/enterococcus-faecalis-yak-potentsiyniy-infektsiyniy-patogen-v-klinitisivnutrishnoyi-meditsini/viewer>

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

ЛЗ *Лінесса*, розчин для інфузій, 2мг/мл є відтвореним лікарським засобом (генериком). У літературних джерелах представлені дані великої кількості клінічних досліджень, що підтверджують високу ефективність та безпеку лінезоліду.

Ефективність – це здатність лікарського засобу досягати бажаного ефекту.

Нозокоміальна пневмонія

Було проведено дослідження для порівняння лінезоліду з ванкоміцином для лікування бактеріологічно підтвердженої нозокоміальної пневмонії викликаній Метицилін-резистентним золотистим стафілококом (MRSA). Серед 165 пацієнтів, які отримували лінезолід (57,6 %) 95 були клінічно виліковані наприкінці дослідження, порівняно з 81 із 174 пацієнтів, які отримували

ванкоміцин (46,6 %). Нефротоксичність спостерігалася у 8,4 % пацієнтів у групі лінезоліду порівняно з 18,2 % у групі ванкоміцину, відповідно.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238896/>

Негоспітальна пневмонія

До дослідження було зараховано 78 пацієнтів дитячої популяції (діти віком від 12 місяців до 17 років) з позалікарняною пневмонією. Усі пацієнти отримували лінезолід. 66 пацієнтів завершили лікування та спостереження, та їх можна було оцінити за клінічними результатами. Під час контрольного візиту через 7–14 днів після останньої дози лінезоліду 61 пацієнт (92,4 %) вважався одужаним, у тому числі всі пацієнти з підтвердженою пневмококовою пневмонією, один випадок вважався невдалим (резистентний до метициліну *Staphylococcus aureus*) і 4 вважалися невизначеними. Найпоширенішими побічними ефектами були діарея (10,3 %), нейтропенія (6,4 %) і підвищення рівня аланінамінотрансферази (6,4 %).

Лінезолід добре переносився, і його можна розглядати як альтернативу ванкоміцину для лікування серйозних інфекцій, спричинених стійкими до антибіотиків грампозитивними коками у дітей, до отримання результатів додаткових досліджень.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368105/>

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*

Було проведено порівняльне дослідження лінезоліду та ванкоміцину, у пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою метицилінрезистентною інфекцією *Staphylococcus aureus* (MRSA), яка охопила значні ділянки шкіри або більш глибокі м'які тканини, такі як целюліт, абсцеси, інфіковані виразки або опіки (<10 % загальної площі поверхні тіла). Пацієнти були розподілені на дві групи (співвідношення 1:1) для отримання або лінезоліду по 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або ванкоміцину по 1 г кожні 12 годин внутрішньовенно. 124/140 (88,6 %) пацієнтів у групі лінезоліду та 97/145 (66,9 %) у групі ванкоміцину вилікувалися. Результати показали вищу ефективність лінезоліду порівняно з ванкоміцином у пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин, спричиненими MRSA.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15917519/>

Неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*:

До мета-аналізу були включені клінічні дослідження, які оцінювали ефективність лінезоліду у лікування гострих (неускладнених) бактеріальних інфекцій шкіри та м'яких тканин. Загалом до мета-аналізу було включено чотири клінічні дослідження за участю 2056 дорослих пацієнтів. Рівень ранньої клінічної відповіді склав 80,5 %. Рівень ранньої клінічної відповіді становив 77,1 % у пацієнтів із целюлітом/бешихою, 86,8 % з великим шкірним абсцесом та 82,6 % з рановою інфекцією.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487837/>

Резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штамами *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Було досліджено 85 пацієнтів із трансплантацією солідних органів і документально підтвердженими інфекціями, спричиненими стійкими до ванкоміцину *Enterococcus faecium* (VRE). 53 пацієнти добре відреагували на лікування з клінічним одужанням інфекції (рівень виживаності 62,4 %). З них 47 мали задокументовані негативні посіви після терапії. Середня тривалість терапії вилікуваних пацієнтів становила 23,5 дня. Побічні реакції на лінезолід включали тромбцитопенію (4,7 %), зниження кількості лейкоцитів (3,5 %) та підвищення артеріального тиску (1,2 %), жодна з яких не призвела до припинення терапії. Лінезолід є безпечним і ефективним варіантом лікування VRE.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14617299/>

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більше 28 днів не встановлені. Лікування пацієнтів з пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангреною обмежений.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p><i>Мієлосупресія*</i> (включаючи анемію**, лейкопенію†, панцитопенію‡ та тромбоцитопенію&)</p> <p>.</p> <p>* пригнічення кісткового мозку. ** малокрів'я. † зниження кількості лейкоцитів. ‡ дефіцит усіх формених елементів (клітин) крові. & зниження кількості тромбоцитів.</p>	<p>Мієлосупресія (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) відома як пригнічення кісткового мозку, що призводить до зниження концентрації тромбоцитів, еритроцитів і лейкоцитів. Цей стан може швидко призвести до небезпечної для життя інфекції, оскільки організм не може виробляти лейкоцити у відповідь на бактеру або вірусну інфекцію, а також призводить до анемії через нестачу еритроцитів і спонтанні сильні кровотечі внаслідок дефіциту тромбоцитів.</p> <p>Під час застосування лінезоліду повідомлялося про виникнення мієлосупресії. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові поверталися до значень, які спостерігалися до початку лікування.</p> <p>Ризик виникнення мієлопрусії (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) вищий при застосуванні лінезоліду довше 28 днів. Також повідомлялося про випадки сидеробластної анемії (рідкісна форма анемії).</p> <p>У пацієнтів літнього віку ризик виникнення мієлопрусії вищий порівняно з молодими пацієнтами.</p> <p>У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю можливе підвищення частоти розвитку зниження кількості тромбоцитів.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Ретельний моніторинг формули крові необхідний у пацієнтів наступних груп:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; – пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість чи функціональну активність тромбоцитів; – пацієнти з

		<p>тяжкою формою ниркової недостатності;</p> <p>– пацієнти, курс лікування яких триває більше 10–14 днів.</p> <p>Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, у разі можливості, кількості тромбоцитів. Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно зупинити.</p> <p>Винятком є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях необхідно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування.</p> <p>Рекомендовано щотижня проводити</p>
--	--	---

		<p>моніторинг показників загального аналізу крові (включаючи визначення рівнів гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від початкових показників аналізу крові.</p>
<p><i>Антибіотикоасоційована діарея* та коліт** (включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з Clostridium difficile діарею (CDAD)).</i></p> <p>* рідні випорожнення ** запальний процес, що виникає у товстому кишечнику.</p>	<p>Застосування лінезоліду пов'язували з виникненням діареї та коліту, включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з <i>Clostridium difficile</i> діарею (CDAD). Такі реакції притаманні усім антибактеріальним засобам. Тяжкість цих проявів може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним результатом.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Важливо враховувати можливість цих діагнозів у пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається діарея. При наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу, необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях</p>

		протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.
<i>Лактоацидоз.</i>	<p>При застосуванні лінезоліду повідомлялося про розвиток лактоацидозу.</p> <p>Лактоацидоз – тяжке, небезпечне для життя порушення кислотно-лужного балансу у тканинах організму та крові.</p> <p>Пацієнти можуть відчувати періодичну нудоту або блювання, біль у животі. У таких пацієнтів також може спостерігатися низький рівень бікарбонатів або надмірне дихання (гіпервентиляція).</p>	<p>Ризику можна запобігти.</p> <p>При виникненні симптомів лактоацидозу слід негайно звернутися за медичною допомогою.</p> <p>У разі розвитку молочнокислого ацидозу необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.</p>
<i>Дисфункція мітохондрій.</i>	<p>Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків.</p> <p>Дисфункція мітохондрія (мітохондріальна токсичність) – це стан, при якому мітохондрії клітин тіла пошкоджуються або значно зменшуються у чисельності.</p> <p>У результаті цього пригнічення можуть розвиватися такі побічні реакції як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату протягом більш ніж 28 днів.</p>	<p>Ризику можна запобігти.</p> <p>Не слід застосовувати лінезолід більше ніж 28 днів.</p> <p>Слід контролювати ранні симптоми.</p>
<i>Серотоніновий синдром.</i>	<p>Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)).</p> <p>Симптоми серотонінового синдрому включають порушення когнітивної (розумової) функції, гіперпірексію (підвищення температури тіла вище 40 °С), гіперрефлексію (підвищення рефлексивної функції) та порушення координації рухів.</p>	<p>Ризику можна запобігти.</p> <p>Препарат не слід призначати пацієнтам з супутнім прийомом інгібіторів зворотного захоплення серотоніну за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення.</p> <p>У таких випадках</p>

		<p>пацієнт повинен знаходитись під пильним наглядом з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому. У разі виникнення симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни.</p>
<p><i>Периферична нейропатія*</i> та <i>нейропатія зорового нерва.</i></p> <p>*незапальна зміна з боку нервової системи</p>	<p>У пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом були задокументовані випадки розвитку периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, які іноді прогресували до втрати зору. Ризик виникнення цих подій збільшується при застосуванні лінезоліду більш ніж 28 днів. Можливе зростання ризиків розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання частини поля зору. У разі виникнення подібних симптомів рекомендовано провести огляд у вузькопрофільного спеціаліста – офтальмолога, (за необхідністю). Якщо пацієнт приймає препарат довше рекомендованих 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір. У разі розвитку</p>

		периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.
Судоми.	При застосуванні лінезоліду повідомлялося про виникнення судом. Судоми є симптомом епілептичного нападу, термін судоми іноді використовується як синонім нападу. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику як судоми в анамнезі.	Ризику можна запобігти. Пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, якщо у них раніше виникали судоми. Не слід застосовувати лікарський засіб для пацієнтів у яких в анамнезі спостерігалися судоми.
Застосування у поєднанні насиченими тираміном продуктами.	При споживанні продуктів на напоїв з великим вмістом тираміну (більше 100 мг) разом з лінезолідом може спостерігатися вазопресорний (судинорозширювальний) ефект. До продуктів, які містять тирамін відносяться зрілі сири, дріжджові екстракти, недистильовані алкогольні напої та ферментовані продукти із соєвих бобів, такі як соєвий соус. У пацієнтів, які отримували лінезолід та тирамін у кількості менше 100 мг, не спостерігали значного вазопресорного ефекту.	Ризику можна запобігти. Пацієнтам слід рекомендувати уникати споживання великої кількості продуктів, збагачених тираміном (а саме – зрілих сирів, дріжджових екстрактів, недистильованих алкогольних напоїв та ферментованих продуктів із соєвих бобів, таких як соєвий соус).
Суперінфекція.	Приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, протягом клінічних досліджень спостерігали виникнення кандидозу (молочниці), пов'язаного із застосуванням препарату. Молочниця – це збільшення кількості умовнопатогенних грибків роду <i>Candida</i> , що призводить до появи сироподібних виділень білого кольору на слизових оболонках ротової порожнини та/або статевих органів.	Ризику можна запобігти. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідних заходів.

<p><i>Застосування пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією*, феохромоцитомою**, карциноїдом†, тиреотоксикозом‡, біполярною депресією, шизоафективним розладом, гострими епізодами запаморочення.</i></p> <p><i>* підвищення артеріального тиску. ** Гормонально активна пухлина надниркових. † тип нейроендокринної пухлини. ‡тяжкий ступінь гіпотиреозу.</i></p>	<p>Застосування лінезоліду пацієнтами з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом, карциноїдом, тиреотоксикозом, біполярною депресією, шизоафективним розладом, гострими епізодами запаморочення, може призводити до підвищеного артеріального тиску.</p>	<p>Ризику можна запобігти. За винятком випадків, коли є можливість ретельного нагляду та моніторингу артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення.</p>
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p><i>Збільшення показників летальності пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними використанням катетерів спричиненими грамполозитивними збудниками.</i></p>	<p>Під час лікування лінезолідом спостерігалася підвищена смертність у пацієнтів із внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів.</p> <p>Більше пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом, порівняно з групами лікування ванкоміцином/диклоксациліном/оксациліном, заразилися грамнегативними патогенами під час дослідження та померли від інфекції, спричиненої грамнегативними патогенами, і полімікробних інфекцій.</p> <p>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.</p>
<p><i>Гіпоглікемія*</i></p> <p><i>* зниження рівня цукру у крові</i></p>	<p><i>Гіпоглікемія.</i></p> <p>Після виходу лінезоліду на ринок надходили повідомлення, що свідчать про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають інсулін або препарати для зниження рівня цукру у крові.</p> <p>Хоча причинний зв'язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлено, пацієнтів з цукровим діабетом слід попереджати про потенційні ризики зниження рівня цукру у крові під час застосування лінезоліду.</p>

	У разі виникнення гіпоглікемії може бути потрібне зменшення дози інсуліну або перорального препарату для зниження рівня цукру у крові або припинення застосування цього препарату, інсуліну чи лінезоліду.
<i>Гіпонатріємія*</i> <i>та/або синдром</i> <i>неадекватної</i> <i>секреції</i> <i>антидіуретичного</i> <i>гормону (СНСАДГ).</i> *Зниження рівня натрію у крові	У пацієнтів, які отримували лінезолід спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Симптоми таких станів включали сплутаність свідомості, сонливість, загальну слабкість, а у тяжких випадках призводили до дихальної недостатності і навіть смерті. Слід проводити регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у певних групах пацієнтів, наприклад у літніх людей, у пацієнтів, які приймають сечогінні препарати, та в інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії та/або СНСАДГ під час застосування лікарського засобу. Якщо з'являються ознаки та симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно припинити прийом лікарського засобу і вжити відповідних підтримувальних заходів.
<i>Порушення</i> <i>фертильної*</i> <i>функції.</i> *Репродуктивної	В дослідженнях на тваринах лінезолід знижував здатність до розмноження (фертильності) та спричиняв відхилення структурних показників якості чоловічих половых клітин у здорових дорослих щурів чоловічої статі. Ці зміни мали оборотний характер. Можливий вплив лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомий.
<i>Застосування у</i> <i>пацієнтів, які</i> <i>приймають будь-які</i> <i>медичні препарати,</i> <i>що пригнічують</i> <i>моноаміноксидазу А</i> <i>та В.</i>	Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) зворотної дії. Препарат не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.
<i>Застосування у</i> <i>період вагітності</i> <i>та лактації.</i>	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. Також результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом застосування препарату.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Довгострокове</i> <i>застосування.</i>	Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більше 28 днів не встановлені.
<i>Застосування у</i> <i>пацієнтів з</i> <i>пролежнями або</i> <i>ішемічними</i> <i>ураженнями,</i> <i>тяжкими опіками</i> <i>чи гангrenoю.</i>	У випробуваннях не брали участь пацієнти з пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангrenoю. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу 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.

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
0.1	03.07.2018	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики</u> класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Мієлосупресія (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію). – Лактоацидоз. – Периферична нейропатія. – Нейропатія зорового нерва. – Серотоніновий синдром. – Судоми. – Дисфункція мітохондрій. <p><u>Важливі потенційні ризики</u> відсутні.</p> <p><u>Відсутня інформація</u> класифікована як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Довгострокове застосування – Застосування у період вагітності та лактації 	<p>ПУР поданий вперше при реєстрації ЛЗ в Україні.</p>
1.0	21.03.2024	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики</u> класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Мієлосупресія (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію). – Антибіотикоасоційована діарея та коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з <i>Clostridium difficile</i> діарею (CDAD)). – Лактоацидоз. – Дисфункція мітохондрій. – Серотоніновий синдром. – Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва. 	<p>Заявником були включені нові <u>Важливі ідентифіковані ризики</u>, <u>Важливі потенційні ризики</u> та <u>Відсутня інформація</u>. До <u>Важливих ідентифікованих ризиків</u> були додані наступні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Антибіотикоасоційована діарея та коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з <i>Clostridium difficile</i> діарею (CDAD)). – Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами. – Суперінфекція.

		<ul style="list-style-type: none"> – Судоми. – Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами. – Суперінфекція. – Застосування пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, карциноїдом, тиреотоксикозом, біполярною депресією, шизоафективним розладом, гострими епізодами запаморочення. <p><u>Важливі потенційні ризики</u> класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Збільшення показників летальності у пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грампозитивними збудниками – Гіпоглікемія. – Гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). – Порушення фертильної функції. – Застосування у пацієнтів, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В. – Застосування у період вагітності та лактації. <p><u>Відсутня інформація</u> класифікована як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Довгострокове застосування. – Застосування у пацієнтів з пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангrenoю. 	<ul style="list-style-type: none"> – Застосування пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, карциноїдом, тиреотоксикозом, біполярною депресією, шизоафективним розладом, гострими епізодами запаморочення. <p>До <u>Важливих потенційних ризиків</u> були додані наступні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Збільшення показників летальності у пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грампозитивними збудниками. – Гіпоглікемія. – Гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). – Порушення фертильної функції. – Застосування у пацієнтів, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В. <p>До <u>Відсутньої інформації</u> було додано:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування у пацієнтів з пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангrenoю <p>Ризик «Застосування у період вагітності та лактації» був перекваліфікований з <u>Відсутньої інформації</u> у <u>Важливий потенційний ризик</u>.</p> <p>Інші <u>Важливі ідентифіковані ризики</u> та <u>Відсутня інформація</u> не змінювалися порівняно з попередньою версією ПУР 0.1, що була затверджена при проходженні</p>
--	--	--	---

			процедури реєстрації.
--	--	--	-----------------------