

**ЛІНЕЗОЛІДИН**

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу****ЛІНЕЗОЛІДИН**

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг

*Міжнародна непатентована назва: - linezolid*

## VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Препарат ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці, показаний для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, включаючи інфекції, що супроводжуються знаходженням (циркуляцією) в крові такі як:

Внутрішньолікарняна, госпітальна пневмонія — це пневмонія, що розвинулась через 48 і більше годин після госпіталізації хворого в стаціонар за умови відсутності ознак запалення легень на момент госпіталізації.

- негоспітальна пневмонія;

Негоспітальна пневмонія (НП) — важлива медико-соціальна проблема, що характеризується високим рівнем захворюваності та смертності, а також значними економічними витратами внаслідок цього захворювання.

Пневмонія за останні десятиріччя набула соціального значення через те, що призводить до економічних збитків, спричиняє періоди непрацездатності.

Проблема виникнення, ранньої діагностики та лікування пневмонії набула особливої гостроти і є однією з актуальних в сучасній пульмонології, патології фізіології та терапії. Ця патологія займає 30-40% від усіх

захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності лише 0,33%. За останні тридцять років смертність від пневмоній зростає від 1 до 9%, за умови розвитку тяжких ускладнень її у реанімаційних відділеннях досягає до 40-50%. До цього часу незважаючи на здавалось би надзвичайні успіхи в її лікуванні за результатами всесвітньої статистики, пневмонія займає четверте місце серед причин смерті після серцево-судинних захворювань, злоякісних новоутворень, травм та отруєнь,

- ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на тлі діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені певними видами стафілококкової інфекції.

Одним з найбільш важких ускладнень цукрового діабету (ЦД) є формування синдрому діабетичної стопи (СДС), лікування якого вимагає госпіталізації набагато частіше, ніж інші ускладнення ЦД, разом узяті: серед госпіталізованих хворих на ЦД пацієнти з гнійно-некротичними ускладненнями СДС (інфекцією, виразкою або порушенням глибоких тканин стопи, пов'язаними з неврологічними порушеннями кровопостачання в артеріях нижніх кінцівок).

Значимість проблеми хірургічних інфекцій шкіри та її структур підкреслюється тим фактом, що в структурі первинних звернень до загального хірурга їх частота сягає 70%.

У структурі внутрішньолікарняних інфекцій частота хірургічних інфекцій м'яких тканин (післяопераційні нагноєння, постін'єкційні ускладнення і т.д.) досягає 36%, в країнах СНД - 24%.

Інфекції шкіри і м'яких тканин становлять 10% від госпіталізацій у Великобританії. У США інфекції шкіри та її структур є причиною 330 000 госпіталізацій на рік. За експертними оцінками, щорічно в Російській Федерації ця патологія спостерігається приблизно у 700 000 пацієнтів.

Смертність при таких захворюваннях, як інфекції, що супроводжуються розпадом тканин досягає 50% і більше.

- неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені певними видами є одними із найскладніших інфекцій. Золотистий стафілокок часто перебуває на шкірі та в носі, не викликаючи жодних захворювань. Однак нерідко він є причиною серйозних інфекцій і навіть смерті пацієнта.

Інфекції метицилін-стійкого стафілококка набагато складніші, бо вони стійкі також і до багатьох інших антибіотиків. Смертність від знаходження (циркуляції) в крові, золотистого стафілококку, утримується на дуже високому рівні — 20–40%, незважаючи на доступність ефективних антибіотиків.

- інфекції, спричинені ентерококами, включаючи стійкі до ванкоміцину.

Найбільш важливою особливістю роду ентерококів є їх високий рівень нечутливості до антибіотиків. Деякі ентерококи мають механізми стійкості до більшості антибіотиків. В останні два десятиліття з'явилися особливо агресивні ентерококки, стійкі до ванкоміцину і здатні викликати внутрішньолікарняні інфекції.

Вчасне призначення ефективного антибактеріального препарату, яким є ЛЗ ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці, є запорукою одужання пацієнтів, запобігання розвитку ускладнень та смерті пацієнтів, зменшенню економічного навантаження на суспільство.

## VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником лікарського засобу ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці не проводилося. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату наводяться у відповідності до референтного лікарського засобу та підтверджується досвідом застосування в медичній практиці лікарських засобів, діючою речовиною яких є linezolid, у складі різних антибактеріальних засобів.

Результати клінічних досліджень довели ефективність лінезоліду в лікуванні госпітальної пневмонії (у комбінації з АБ, активними стосовно грамнегативних мікробів); інфекцій, спричинених ванкоміцинрезистентними ентерококами; інфекцій шкіри і м'яких тканин (ШМТ).

Іще у 2004 році D.L. Stevens і співавт. зазначили, що резистентність грампозитивних бактерій, таких як MR3C і *Enterococcus faecium*, до існуючих АБ продовжує зростати і нові АБ, які будуть активні стосовно зазначених патогенів, користуватимуться попитом. Лінезолід має значущу протимікробну активність щодо широкого спектра грампозитивних патогенів, зокрема резистентних до метициліну й ванкоміцину.

Клінічні дослідження ефективності лінезоліду в лікуванні ШМТ, інфекцій нижніх дихальних шляхів і ентерококових інфекцій, резистентних до ванкоміцину, показали, що лінезолід є дієвим терапевтичним агентом. Останні дані свідчать про те, що лінезолід за клінічною ефективністю може перевершувати ванкоміцин у лікуванні інфекцій, що спричинені MR3C або іншими резистентними грампозитивними патогенними мікроорганізмами. У подальшому це підтверджено у ході низки оглядових статей та метааналізів.

У лінезоліду відсутня клінічно значуща дія на більшість грамнегативних бактерій. *Pseudomonas spp.* і ентеробактерії нечутливі до препарату. In vitro він активний стосовно пастерел, фузобактерій, легіонел, бордетел і помірно активний до *Moraxella catarrhalis*. Спектр активності лінезоліду подібний до такого глікопептидного АБ

ванкоміцину, який входить до стандарту лікування інфекцій, спричинених МРЗС, і ці препарати часто стають об'єктами порівняння в дослідженнях.

Отже, лінезолід має високу активність стосовно грампозитивних мікроорганізмів – стафілококів, ентерококів, пневмококів, стрептококів (групи А, В, С та *S. viridans*), анаеробних коків і клостридій. Грамнегативні аеробні мікроорганізми є природно стійкими до лінезоліду, за винятком *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella* spp., до яких препарат виявляє помірну активність (мінімальна пригнічувальна концентрація – МПК<sub>90</sub>  $\geq$  4-8 мкг/мл). Практичного значення набуває здатність препарату зберігати активність стосовно як метицилінрезистентних, так і метицилінчутливих штамів (за показниками МПК), хоча впродовж останніх двох років почали з'являтися повідомлення про виділення штамів стафілококів, стійких до лінезоліду.

Стабільну активність лінезолід виявляє стосовно *E. faecalis*, *E. faecium* та інших ентерококів (МПК<sub>90</sub> 1-4 мкг/мл). Важливою характеристикою препарату є збереження його активності стосовно резистентних до ванкоміцину штамів ентерококів навіть за наявності у їхніх різних фенотипах стійкості до глікопептидів (Van A і Van B).

У процесі рандомізованих досліджень доведено достовірно вищу ефективність лінезоліду порівняно з ванкоміцином у лікуванні нозокоміальної пневмонії, у тому числі асоційованої зі штучною вентиляцією легень, і некротичних ШІМТ. Чинниками, які незначуще лімітують застосування лінезоліду, є: високий ризик лікарських взаємодій; токсичний вплив на функцію кістково-мозкового кровотворення з розвитком тромбоцитопенії і лейкопенії, а також поява в останні 5-7 років стафілококів, стійких до лінезоліду.

З огляду на зазначені властивості лінезоліду, сьогодні більшість дослідників в якості стандарту лікування хірургічної інфекції рекомендують саме цей препарат, клінічна й бактеріологічна активність якого зрівняна з такою ванкоміцину. Загалом лінезолід за ефективністю стосовно грампозитивної інфекції не поступається ванкоміцину, однак має перевагу в лікуванні інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій, а в разі ускладнених форм ШІМТ (некротизуючі фасціїти, діабетична стопа) суттєво зменшує кількість ампутацій і летальних випадків.

### VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування

Досвід застосування лінезоліду, що є діючою речовиною препарату ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції.

Відсутні відомості щодо можливих відмінностей у результатах лікування пацієнтів залежно від віку та статі. Не існує доказів того, що результати застосування відрізнятимуться у пацієнтів іншої расової приналежності.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

#### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
<b>Мієлосупресія</b>	Під час лікування препаратом, можливе виникнення уражень з боку крові, а саме розвиток мієлосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії і тромбоцитопенії)	З метою попередження даного ускладнення використання необхідно здійснювати лише за призначенням лікаря з урахуванням показань, ретельного контролю рівню гемоглобіну,

		<p>загального аналізу крові, кількості тромбоцитів ретельний щотижневий моніторинг формули крові необхідний для таких груп пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнтів, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість чи функціональну активність тромбоцитів; пацієнтів з тяжкою формою ниркової недостатності; пацієнтів, курс лікування яких триває більш ніж 10-14 днів.</p>
<p><b>Лактоацидоз</b></p>	<p>Лікарський засіб <b>ЛІНЕЗОЛІДИН</b> може викликати розвиток лактоацидозу.</p>	<p>З метою попередження даного ризику, призначення лінезоліду повинно бути аргументовано згідно показань та особливостей захворювання кожного окремого пацієнта.</p> <p>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, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку молочнокислого ацидозу слід зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризику.</p>

<p><b>Мітохондріальна токсичність</b></p>	<p>При застосуванні лікарського засобу ЛІНЕЗОЛІДИН, відомо, що лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватися такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва).</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта</p>
<p><b>Серотоніновий синдром та потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску</b></p>	<p>Лікарський засіб ЛІНЕЗОЛІДИН може викликати розвиток серотонінового синдрому та підвищення артеріального тиску. Протягом клінічного застосування лінезоліду та сертонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), були описані випадки розвитку серотонінового синдрому. Таким чином, хоча комбіноване застосування цих препаратів протипоказане. Лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдоефедрином та фенілпропаноламіду гідрохлоридом.</p>	<p>З метою попередження виникнення при використанні препарату ЛІНЕЗОЛІДИН, в інструкції для медичного застосування даного препарату зазначено застереження і протипоказання до використання для категорії пацієнтів з такими супутніми клінічними станами або із супутнім прийомом таких препаратів: як інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-НТ1 рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон.</p> <p>Пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції,</p>

		<p>гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптомів відміни.</p> <p>Необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією.</p> <p>Рекомендовано ретельно підбирати дози, які виявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.</p>
<p><b>Інгібітори MAO</b></p>	<p>Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях щодо безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду пацієнтам, які отримують супутнє лікування препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення MAO.</p>	<p>З метою попередження виникнення при використанні препарату ЛІНЕЗОЛІДИН, в інструкції для медичного застосування даного препарату зазначено застереження і протипоказання до використання для категорії пацієнтів, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом</p>

		двох тижнів після прийому таких препаратів. Застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливий ретельний моніторинг стану пацієнта.
<b>Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва</b>	Можливе зростання ризиків розвитку нейропатії при застосуванні лінезоліду пацієнтам, які приймають або нещодавно приймали антибактеріальні препарати для лікування туберкульозу.	З метою попередження виникнення при використанні препарату ЛІНЕЗОЛІДИН, в інструкції для медичного застосування даного препарату зазначено застереження і протипоказання до використання для пацієнтів щодо необхідності повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання 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, йому необхідно регулярно перевіряти зір.
<b>Судоми</b>	Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику, як судоми в анамнезі.	З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта, пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, про те, що у них раніше виникали судоми.

<p><b>Псевдомембранозний коліт</b></p>	<p>При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомлялося про виникнення діареї та коліту, пов'язаних із 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 наслідком.</p>	<p>З метою попередження виникнення при використанні препарату ЛІНЕЗОЛІДИН, в інструкції для медичного застосування даного препарату зазначено застереження до використання для пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається діарея. У разі наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, або при підтвердженні цього діагнозу необхідно припинити лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно вжити відповідних терапевтичних заходів. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.</p>
<p><b>Тривале застосування більше 28 днів</b></p>	<p>У дослідженнях із застосуванням препарату в групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід більше 28 днів.</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта не довше максимальної рекомендованої тривалості лікування</p>



	<p>Також у постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід більше 28 днів.</p> <p>Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватися такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища поширені при застосуванні препарату протягом більше 28 днів.</p> <p>У пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом, повідомляли про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору. Безпека та ефективність застосування лінезоліду при прийомі його більше 28 днів не встановлені.</p>	

### Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
<p>Підвищений ризик летального результату в підгрупах пацієнтів з інфекціями, пов'язаними з катетерами (CRI), особливо якщо збудники включають грамнегативні мікроорганізми.</p>	<p>Підвищений ризик летального результату в підгрупах пацієнтів з інфекціями, пов'язаними з катетерами (CRI), особливо якщо збудники включають грамнегативні мікроорганізми.</p> <p>Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом, набули грамнегативні інфекції протягом дослідження та померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій.</p> <p>Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною супутньою інфекцією, спричиноюю грамнегативними збудниками, лінезолід слід застосовувати лише за відсутності мікроорганізми.</p>

	інших варіантів лікування. За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії.
--	---

### Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
<b>Застосування під час вагітності та годування груддю</b>	Немає адекватних даних щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Лінезолідин не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик. слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом.
<b>Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю</b>	Враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити при застосуванні лінезоліду пацієнтам при наявності з ниркової недостатності і потенційних ризиків накопичення таких метаболітів.
<b>Застосування пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю</b>	Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана користь від терапії перевищує потенційний ризик.

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

До препарату ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці, додається 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.

Лікарський засіб ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### VI.2.6. План запланованого післяреєстраційного розвитку

Дослідження ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

#### VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

ПУР надається вперше для перереєстрації ЛІНЕЗОЛІДИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці