

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЛІНЕЛІД, розчин для інфузій 2 мг/мл МНН – лінезолід

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Нозокоміальна пневмонія – це різновид інфекції легенів, якою людина заражається, перебуваючи в стаціонарі. Нозокоміальні пневмонії найчастіше уражають критично хворих пацієнтів, до 20 % таких людей можуть захворіти. Найчастіше пневмонією заражаються під час проведення штучної вентиляції легенів. Пневмонію можуть викликати бактерії, віруси та гриби, деякі з них становлять особливу небезпеку.

Позалікарняна пневмонія – це найбільш звичний різновид пневмонії. Нею людина може захворіти поза лікувальними закладами. Позалікарняна пневмонія викликає значну захворюваність і смертність у дорослих, особливо у літніх людей. Діти також є вразливими до пневмонії. Захворюваність у чоловіків вище ніж у жінок, а також у пацієнтів з хронічними респіраторними захворюваннями або ВІЛ-інфікованими. До позалікарняної пневмонії також більш схильні люди, що ведуть нездоровий спосіб життя, куріння, зловживання алкоголем та зі зниженою масою тіла. Наявність супутніх захворювань, в тому числі хронічних респіраторних і серцево-судинних захворювань, судин головного мозку, хвороба Паркінсона, епілепсія, хронічні ниркові або печінкові хвороби також підвищують ризик позалікарняної пневмонії [Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1057-65].

Інфекції шкіри і м'яких тканин зазвичай викликані бактеріями, які перебувають на шкірі, зовнішній поверхні носа та рота здорових людей. Інфекція розвивається при порушенні цілісності шкіри, наприклад пораненні або подряпині, що може бути незначним та навіть непомітним. Це дозволяє бактеріям потрапити у шкіри та рости, викликаючи інфекцію та набряк. Інфекції шкіри та м'яких тканин є доволі поширеними, особливо вразливими до них госпіталізовані пацієнти [Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(2):173–184]. Бактерії, що викликають такі інфекції, здатні змінюватися і набувати стійкості до антибіотиків, що створює проблеми при виборі лікарського засобу для лікування [Dryden M.S. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov;65 Suppl 3:iii35-44].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Лінезолід – це синтетичний протимікробний засіб, що належить до нового класу протимікробних сполук під назвою оксазоліндіони. Він чинить свою дію шляхом знищення бактерій або попередження їх росту, порушуючи вироблення білків у бактерій. Лінезолід застосовується при лікуванні серйозних інфекцій, які не піддаються лікуванню іншими протимікробними засобами.

Лінезолід має підтверджену ефективність при нозокоміальній пневмонії, включаючи пневмонію, викликану деякими стійкими до дії антибіотиків мікроорганізмами [Macclayton D.O., Hall R.G. 2nd. *Pharmacologic treatment options for*

nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant Staphylococcus aureus. AnnPharmacother. 2007 Feb;41(2):235-44]. Лінезолід має активність проти більшості клінічно значущих грампозитивних мікроорганізмів, в тому числі *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, стрептококів (в тому числі стійких до пеніциліну штамів) [Diekema, D. J., and R. N. Jones. 2001. Oxazolidinone antibiotics. Lancet 358:1975-1982; Jones R.N., Ballow C.H., Biedenbach D.J.; ZAPS Study Group Medical Centers. Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the Kirby-Bauer disk diffusion method: Report of the Zyvox Antimicrobial Potency Study (ZAPS) in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 May-Jun;40(1-2):59-66]. Лінезолід продемонстрував активність проти *Neisseria spp.*, несумісним активність проти *Haemophilus influenza* [Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. Ann Intern Med. 2003 Jan 21;138(2):135-42].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності застосування ЛЗ за наступних умов:

- Застосування у вагітних та жінок, що годують груддю;
- Застосування при тяжкій нирковій недостатності;
- Застосування при печінковій недостатності.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мієлосупресія	Повідомлялося про виникнення мієлосупресії (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів, які приймають лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові повертались до значень, які спостерігались до початку лікування. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватись більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з більш	Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно зупинити. Виключенням є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях необхідно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування. Необхідний ретельний моніторинг формули крові у таких пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією,

	молодими пацієнтами. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, за можливості, кількості тромбоцитів. У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 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 протягом більш ніж 28 днів. Також у постмаркетинговому періоді повідомляли про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід протягом більш ніж 28 днів. Після припинення застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок проведення лікування анемії або навіть без лікування.	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 тяжкою формою ниркової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більш ніж 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, за можливості, кількості тромбоцитів. Крім того, рекомендовано щотижня проводити 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 вихідних показників аналізу крові.
Лактоацидоз	При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу,	У разі розвитку молочнокислого ацидозу необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

	включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою.	
Периферична невропатія та невропатія зорового нерва	Повідомляли про розвиток периферичної невропатії, а також невропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ліселід. Такі повідомлення, в першу чергу, стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування). Можливе зростання ризиків розвитку невропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.	Всім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти 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 Ліселід протягом більш ніж рекомендовані 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір. У разі розвитку периферичної невропатії або невропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування Ліселідом та потенційні ризики.
Серотоніновий синдром	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 (СИЗС)). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним застосування серотонінергічних	У випадку серотонінового синдрому пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного

	препаратів має вирішальне значення.	препарату можливе виникнення симптоматики відміни.
Судоми	Повідомляли про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Лінелід. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику, як судоми в анамнезі.	Пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, якщо у них раніше виникали судоми.
Мітохондріальна токсичність	Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватись такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та невропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату протягом більш ніж 28 днів.	Внесення відповідного застереження у SPC.
Підвищення артеріального тиску (потенціал інгібування моноаміноксидази)	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.	Застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта.
Псевдомембранозний коліт	При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомляли 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	Важливо враховувати можливість виникнення псевдомембранозного коліту у пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається діарея. За наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний з застосуванням антибіотиків,

	яких може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним результатом.	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.
Довготривале застосування	Повідомляли про розвиток периферичної невропатії, а також невропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Лінелід. Такі повідомлення, в першу чергу, стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування). Повідомляли про виникнення мієлосупресії (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів, які приймають лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові повертались до значень, які спостерігались до початку лікування. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 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	Внесення відповідного застереження у SPC.

	постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів.	
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Підвищений ризик летальності серед пацієнтів з катетер-асоційованими інфекціями, особливо з конкретним класом мікроорганізмів (грамнегативних)	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 ванкоміцином/диклоксациліном/оксациліном (78/363 (21,5 %) проти 58/363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на частоту смертності був стан грампозитивної інфекції на вихідному рівні. Частота смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грам-позитивними організмами, була порівнянною (коефіцієнт неспівпадіння 0,96, 95 % довірчий інтервал 0,58–1,59), але у групі лікування лінезолідом частота смертності була значно вищою у пацієнтів з будь-яким іншим збудником або відсутністю збудників на вихідному рівні (коефіцієнт неспівпадіння 2,48, 95 % довірчий інтервал 1,38–4,46). 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 розвинулись 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. За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грам-негативної інфекції.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у вагітних та жінок, що годують груддю	<u>Застосування під час вагітності.</u> Немає адекватних даних щодо застосування препарату Лінелід вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінелід не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик. <u>Застосування під час годування груддю.</u> Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати в грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом.
Застосування при тяжкій нирковій недостатності	У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю зі збільшеним їх накопиченням у пацієнтів з більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендують проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити застосування лінезоліду пацієнтам з нирковою недостатністю і потенційні ризики накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться шляхом гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня. Оскільки через 3 години після введення препарату приблизно 30 % дози виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу.
Застосування при печінковій недостатності	Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик.

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

Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

ЛЗ Лінелід, розчин для інфузій не потребує додаткових заходів з мінімізації ризиків, достатньо рутинного фармаконагляду.

План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовно.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно.