

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 600 мг, по 10 таблеток у блістері,
по 1 блістеру в пачці з картону
МНН — Linezolid

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування лікарського засобу.

Нозокоміальна пневмонія.

Негоспітальна пневмонія.

Лінезолід показаний дорослим для лікування негоспітальної пневмонії та нозокоміальної пневмонії, якщо відомо або є підозра, що вони спричинені чутливими грампозитивними бактеріями. При визначенні доцільності лікування лінезолідом слід брати до уваги результати мікробіологічних досліджень або інформацію про поширеність резистентності до антибактеріальних препаратів серед грампозитивних бактерій (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Лінезолід не активний проти інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками. Тому, якщо така інфекція підтверджена або підозрюється, слід одночасно розпочинати специфічну терапію проти грамнегативних мікроорганізмів.

Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (див. розділ «Особливості застосування»).

Лінезолід показаний дорослим для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин тільки тоді, коли мікробіологічні дослідження підтвердили, що інфекція спричинена чутливими грампозитивними бактеріями.

Лінезолід не активний проти інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками. Лікарський засіб слід застосовувати пацієнтам з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин із підтвердженою або підозрюваною супутньою інфекцією грамнегативними мікроорганізмами, тільки якщо немає альтернативних варіантів лікування (див. розділ «Особливості застосування»). В такому разі потрібно одночасно розпочати лікування грамнегативної інфекції.

Застосування лінезоліду слід розпочинати лише в умовах стаціонару та після консультації з відповідним спеціалістом, таким як мікробіолог або інфекціоніст.

Варто брати до уваги офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

1. Нозокоміальна пневмонія.

Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія (ГП) — захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях через 48 годин і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їх інфекційну природу (нова хвиля лихоманки, гнійне харкотиння або гнійне виділення із трахеобронхіального дерева, лейкоцитоз тощо), при виключенні інфекцій в стадії інкубаційного періоду на момент надходження хворого до стаціонару.

Пневмонія є одним з найбільш розповсюджених захворювань людини. В Європі на пневмонію в середньому хворіють 15 осіб на 1000 населення. В Україні на пневмонію хворіють щороку від 40 до 50 тис. осіб. Загальні витрати на лікування хворих із пневмонією

становлять понад 10 млрд. доларів США. Зростає смертність від пневмонії: при позалікарняних пневмоніях вона нині становить 5-15 % випадків, при госпітальних (нозокоміальних) — до 50 %.

У Харківській області протягом останніх років серед усього населення щорічно реєструвалось в середньому понад 13 тис. хворих на пневмонію, або майже 470 осіб на кожні 100 тис. населення. В середньому щороку на пневмонію хворіло біля 4000 дітей віком від 0 до 17 років, що становило майже 960 випадків на кожні 100 тис. осіб дитячого віку. Частина пацієнтів, які перехворіли на пневмонію, у подальшому перебували на диспансерному обліку протягом необхідного періоду. У 2017-2018 роках кількість таких пацієнтів відповідно становила 6786 і 6808 осіб.

Джерело інформації:

1.<https://urgent.com.ua/ua/archive/2014/4%2840%29/article-506/gospitalni-pnevmoniyi-problemni-pitannya-antibakterialnoyi-terapiyi>

2.<http://khocz.com.ua/12-listopada-2019-roku-vsivitnij-den-borotbi-z-pnevmoniijeju/>

2. Негоспітальна пневмонія.

Під негоспітальною пневмонією розуміють гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах і супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів. Етіологічною терапією при негоспітальній пневмонії є антибактеріальні препарати для системного застосування. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Враховуючи певні відомі обмеження традиційних методів етіологічної діагностики НП, доцільний поділ пацієнтів на окремі групи з метою прогнозування найбільш імовірних збудників та їх чутливості до антибактеріальних ЛП.

Негоспітальна пневмонія (НП) належить до найбільш поширених гострих інфекційних захворювань. В Україні, за даними офіційної статистики, захворюваність на пневмонію в 2017 р. склала 384,0 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 19 % перевищувала цей показник у 2016 р. Найбільш високою захворюваністю на НП була у Київській, Вінницькій та Полтавській областях, відповідно – 798,9, 508,5 та 505,7 випадку на 100 тис. населення. Середня тривалість лікування хворого на НП в стаціонарі в Україні в 2017 р. становила 12,1 дня і суттєво перевищувала даний показник в розвинутих країнах світу. Смертність від цієї недуги в Україні в 2017 р. становила 11,7 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 20,5% менше ніж у 2016 р. Тобто вмирало серед дорослого населення приблизно 3 % захворівших на пневмонію.

Згідно результатам зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих осіб (18 років та старше) на НП коливається в широкому діапазоні: від 1–11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку і до 25–44 випадків на 1000 осіб старших вікових груп (65 років та більше). В США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають біля 100 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП в 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн осіб.

Джерело інформації:

1. *Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах:*

http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_%5Brev29%5D.pdf

2.<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8296/negospitalna-pnevmoniya>

3. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

Інфекції шкіри і м'яких тканин з ускладненнями – це тип тяжких інфекційних захворювань, які вражають глибокі м'які тканини. Додатковим ускладненням інфекцій шкіри і м'яких тканин з ускладненнями є стійкий до метіциліну *Staphylococcus aureus*, воно пов'язане з підвищенням показників госпіталізації, витрат на медичне обслуговування і загальної смертності.

Інфекції шкіри і м'яких тканин є великою частиною загальних клінічних захворювань, які часто потребують активного лікування в умовах стаціонару. Ці інфекції мають різні прояви; вони пов'язані з мікробною інфекцією епідермісу, дермісу, поверхневої фасції, підшкірних тканин та, у найтяжчому випадку - м'язів. Водночас лікування хворих з ШМТ додатково ускладнюється наявністю низки чинників, які призводять до тяжких ускладнень та інтоксикації організму (старечий вік, ожиріння, діабет та інші тяжкі супутні захворювання). Так, у 2004 році у Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Великій Британії 1,3 млн пацієнтів були госпіталізовані з приводу ШМТ, у тому числі внаслідок флегмон (52,7%), локальної хірургічної інфекції (15,8%), діабетичної стопи (15,3%), пролежнів (12%). За експертними оцінками, в Україні частота захворювання на ШМТ становить від 480 до 700 тис. пацієнтів на рік. Щороку в Україні в медичні установи звертаються за допомогою близько 1,5 млн хворих із трофічними виразками, близько 500 тис. хворих із синдромом діабетичної стопи (СДС).

Інфекції шкіри і м'яких тканин з ускладненнями є найбільш тяжкими, це ураження більш глибоких м'яких тканин, інфекційний целюліт, інфекції на місці виразки чи поранення, інфекції на місці хірургічного втручання, великі абсцеси, опіки з інфекціями, виразки шкіри, діабетичні виразки стопи.

Джерело інформації:

1. <https://health-ua.com/article/25091-nfektc-shkri--myakih-tkanin--suchasn-poglyadi--strategya-antibiotikoterap>

2. Леонг Г.Н., Куруп А., Тен М.Й., Ква Е.Л.Г., Ліау К.Г., Вілкокс М.Г. Лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин з ускладненнями з особливою увагою до ролі новітніх антибіотиків. «Резист. до препаратів інф.». 2018 р., 25 жовтня; № 11: стор. 1959-1974.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Результати РКД, накопичений досвід клінічного застосування при різних локалізаціях інфекцій, викликаних резистентною флорою, дозволяють стверджувати, що лінезолід – ефективний антибіотик при інфекціях, викликаних грамположитивними мікроорганізмами, особливо MRSA та VRE резистентними формами. Окрім мультирезистентного туберкульозу, при якому лінезолід є визнаним сучасним засобом антибіотикотерапії, він може з успіхом застосовуватися при нозокоміальній пневмонії, при інфекції шкіри та її структур, при хірургічній інфекції у разі MRSA та VRE збудників, може зайняти гідне місце в арсеналі антибіотиків проти цих мікроорганізмів. У лікуванні туберкульозу, викликаного мультирезистентними штамми, лінезолід на сьогоднішній день є одним із найефективніших препаратів.

До переваг лінезоліду належать добре охарактеризований спектр антибактеріальної активності, ефективність проти штамів з множинною лікарською стійкістю, низький потенціал перехресної резистентності з іншими антибіотиками, повільний розвиток резистентності мікробної флори до лінезоліду, досить сприятливий профіль побічних явищ, сприятливий фармакокінетичний профіль, висока біодоступність при прийомі всередину, добра проникність у більшість тканин та органів.

Більшість пацієнтів добре переносять лінезолід, проте важливе постійне спостереження для виявлення потенційних і серйозних побічних реакцій, включаючи тромбоцитопенію, анемію, периферичну невропатію. Подальші клінічні дослідження, що продовжуються, сприятимуть оптимізації його застосування у різних груп пацієнтів і в лікуванні конкретних станів. Враховуючи появу стійкості до лінезоліду, оптимізація його використання повинна бути обов'язковою складовою заходів щодо контролю за протимікробними препаратами.

Лінезолід під час пандемії COVID-19

Позитивний досвід застосування лінезоліду для лікування вторинної бактеріальної пневмонії у пацієнтів із тяжким та середньотяжким перебігом COVID-19 отримано вченими у Китаї, Ірані, Німеччині. Італійськими лікарями лінезолід успішно був застосований при лікуванні ендокардиту, який розвинувся як ускладнення COVID-19. В Україні доцільність застосування лінезоліду у хворих із COVID-19 при виявленні метицилінорезистентного золотистого стафілокока зазначена Нестеренко О. М. Результати експериментальних досліджень дозволяють припустити, що при COVID-19, поряд з впливом на збудників вторинних бактеріальних інфекцій, лінезолід чинить протівірусну дію безпосередньо на SARS-CoV-2. За допомогою молекулярних моделей показано, що молекула лінезоліду здатна стійко поєднуватись із певними локусами спайк-білка вірусу SARS-CoV-2, змінювати його просторову конфігурацію і порушувати таким чином інфекційну активність вірусу. Для інших антибіотиків аналогічної взаємодії з вірусом SARS-CoV-2 на даний момент не встановлено. Всі наведені вище дані дають підставу розглядати лінезолід як перспективний антибіотик для лікування внутрішньолікарняних інфекцій під час пандемії COVID-19.

Сьогодні лінезолід є на фармацевтичному ринку України. Він заслуговує прискіпливої уваги з боку лікарів, особливо в умовах зростання резистентності мікробної флори.

Джерело інформації:

Н.В.БЕЗДЕТКО, О.Я.МІЩЕНКО «Лінезолід: перспективи застосування в антибіотикотерапії». 2022 р.; № 1(257): стор. 26-28.

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://lu-journal.com.ua/article/download/264293/260436/609052&ved=2ahUKEwiioKjq2-mOAxUOBdsEHTWsEPMQFnoECBwOAO&usq=A0vVaw0Hj8Cp8SwR2wfzEBMqPfgb>

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

ЛЗ **Лінезолід** подається на державну реєстрацію за заявою генеричний лікарський засіб, власні клінічні випробування не проводились.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Мієлосупресія.	Повідомлялося про виникнення мієлосупресії (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію і тромбоцитопенію) у пацієнтів, які отримували лінезолід. Ризик	Рекомендується проводити щотижневий контроль загального аналізу крові (включаючи рівень гемоглобіну, тромбоцитів, загальну та диференційовану

	<p>цих ефектів очевидно, пов'язаний з тривалістю лікування (більше 10–14 днів терапії). Пацієнти літнього віку, які отримують лінезолід, можуть мати більший ризик розвитку дискразії крові, ніж пацієнти молодшого віку. Тромбоцитопенія може виникати частіше у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, незалежно від того, перебувають вони на діалізі чи ні, та у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.</p>	<p>кількість лейкоцитів) у пацієнтів, які отримують лінезолід, незалежно від початкових показників аналізу крові. Лікар повинен бути проінформований про будь-які проблем з нирками. Деякі препарати можуть збільшувати ризик кровотеч, тому лікар повинен бути інформований про всі супутні препарати. Якщо під час лікування лінезолідом виникає значна мієлосупресія, лікування слід припинити, за винятком випадків, коли продовження терапії вважається абсолютно необхідним; у такому випадку слід здійснювати інтенсивний моніторинг загального аналізу крові та застосовувати відповідні стратегії лікування.</p>
2. Лактоацидоз.	<p>Повідомлялося про лактоацидоз при застосуванні лінезоліду. У разі виникнення лактоацидозу слід зважити переваги від продовження застосування лінезоліду та потенційні ризики.</p>	<p>Пацієнтам, у яких під час прийому лінезоліду виникають ознаки та симптоми метаболічного ацидозу, включаючи періодичну нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонату або гіпервентиляція, потрібно негайно звернутися по медичну допомогу. Пацієнтам слід рекомендувати негайно припинити приймання препарату.</p>
3. Мітохондріальна дисфункція.	<p>Лінезолід пригнічує синтез мітохондріального білка. Внаслідок цього пригнічення можуть виникати такі побічні ефекти як лактоацидоз, анемія та нейропатія (оптична та периферична); такі явища частіше спостерігаються при застосуванні препарату довше 28 днів.</p>	<p>Такі явища частіше спостерігаються при застосуванні препарату довше 28 днів. Необхідне ретельне спостереження за пацієнтом, щоб виявити можливі побічні реакції як можна раніше.</p>

4. Серотоніновий синдром.	Находили 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) та опіоїди.	Одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних засобів протипоказане, за винятком випадків, коли застосування лінезоліду та супутніх серотонінергічних засобів є обов'язковим. У таких випадках пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак та симптомів серотонінового синдрому, таких як когнітивна дисфункція, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. Якщо виникають вказані симптоми, лікар повинен розглянути можливість припинення застосування одного або обох препаратів; якщо супутній серотонінергічний засіб відміняється, можуть виникнути симптоми скасування.
5. Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва.	Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії та невриту зорового нерва, які іноді прогресували до втрати зору, у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом. Такі повідомлення, в першу чергу, стосувались пацієнтів, у яких терапія тривала більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).	Необхідно повідомляти лікарю про виникнення симптомів порушень зору, таких 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. У разі розвитку периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування Лінезолідом та потенційні ризики. Можливе підвищення ризику розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду пацієнтам, які

		проходять або нещодавно проходили терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.
6. Судоми.	Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. У більшості випадків пацієнти мали такий фактор ризику, як судоми в анамнезі.	Пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, якщо у них раніше виникали судоми.
7. Антибіотикоасоційована діарея та коліт.	Про антибіотикоасоційовану діарею та антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт та діарею, спричинену <i>Clostridium difficile</i> , повідомляли при застосуванні майже всіх антибіотиків, включаючи лінезолід, і вони можуть варіюватися за ступенем тяжкості - від легкої діареї до коліту з летальним наслідком.	Необхідно проінформувати лікаря про всі випадки діареї, які сталися під час або після застосування лінезоліду. Якщо підозрюється або підтверджується антибіотикоасоційована діарея або антибіотикоасоційований коліт, слід припинити поточне лікування антибактеріальними засобами, включаючи лінезолід, і негайно розпочати адекватні терапевтичні заходи. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, у цій ситуації протипоказані.
8. Тривале застосування.	Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більше 28 днів не встановлені.	Тривале застосування лінезоліду можливе, лише якщо це рекомендовано лікарем.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
9. Підвищений ризик летальних наслідків у пацієнтів з інфекціями, спричиненими використанням катетерів.	У відкритому дослідженні з участю тяжкохворих пацієнтів із внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, у пацієнтів, які отримували лінезолід, спостерігалася підвищена летальність порівняно з групами лікування ванкомицином / диклоксациліном / оксациліном [78/363 (21,5 %) проти 58/363 (16,0 %)]. Основним фактором, що впливав на летальність, був грампозитивний інфекційний статус на початку дослідження. Рівень летальності був подібним у пацієнтів з інфекціями, спричиненими винятково грампозитивними мікроорганізмами (співвідношення шансів 0,96; 95 % ДІ: 0,58–1,59), але був значно

	вищим ($p = 0,0162$) у групі лінезоліду у пацієнтів з будь-яким іншим збудником або без нього на початку дослідження (співвідношення шансів 2,48; 95 % ДІ: 1,38–4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів після припинення прийому досліджуваного лікарського засобу. Більшість пацієнтів, які приймали лінезолід, інфікувалися грамнегативними збудниками під час дослідження та померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та полімікробних інфекцій. Отже, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів із підтвердженою або підозрюваною супутньою інфекцією грамнегативними мікроорганізмами лінезолід слід застосовувати, лише коли немає альтернативних варіантів лікування (див. розділ «Показання»). В такому разі потрібно одночасно розпочати лікування грамнегативної інфекції. необхідно одночасно розпочати лікування грамнегативної інфекції.
10. Гіпонатріємія та синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону.	Гіпонатріємія та/або СНАДГ спостерігалися у деяких пацієнтів, які приймали лінезолід. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів із ризиком гіпонатріємії, наприклад, людям літнього віку або іншим пацієнтам, які приймали лікарські засоби, що можуть зменшити рівень натрію в крові (наприклад, тіазидні діуретики такі як гідрохлоротіазид).
11. Рабдоміоліз.	Повідомлялося про випадки рабдоміолізу при застосуванні лінезоліду. Лінезолід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку рабдоміолізу. Якщо спостерігаються ознаки або симптоми рабдоміолізу, потрібно припинити застосування лінезоліду та розпочати відповідну терапію.

ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
12. Застосування лікарського засобу під час вагітності або годування груддю.	Дані щодо застосування препарату Лінезолід 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. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом застосування препарату.
13. Застосування у разі тяжкої ниркової недостатності.	Лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю та лише тоді, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.
14. Застосування у	Рекомендується призначати лінезолід пацієнтам із тяжкою печінковою

разі тяжкої печінкової недостатності.	недостатністю лише тоді, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.
15. Фертильність.	Лінезолід оборотно знижував фертильність та спричиняв відхилення морфологічних показників сперматозоїдів у дорослих самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких, що очікуються у людей; про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

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

Для лікарського засобу **Лінезолід** розроблено проект інструкції для медичного застосування — офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви побічних реакцій/ризиків при його застосуванні. Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Ніяких додаткових заходів по мінімізації ризиків не потрібно. Планові заходи фармаконагляду вважаються достатніми, щоб контролювати профіль користі і ризику препарату і виявлення будь-яких проблем безпеки. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовно. Проводитимуться рутинні заходи фармаконагляду.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно.