

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Anozilad przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Bakterie *Staphylococcus aureus* są przyczyną występowania wielu typów poważnych zakażeń, w tym krwi, skóry i tkanek miękkich oraz zapalenia płuc.

Ponad połowa szczepów *S. aureus* jest oporna na antybiotyk – metycylinę (MRSA, ang. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) i może być zidentyfikowana przez źródło zakażenia: szpitalne szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (HA-MRSA, ang. hospital-acquired MRSA) lub pozaszpitalne szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (ang. community-acquired MRSA). CA-MRSA i HA-MRSA różnią się także na stopniem oporności; CA-MRSA, w przeciwieństwie do HA-MRSA, wciąż jeszcze może być zwalczane przez ograniczoną liczbę antybiotyków.

Zakażenia spowodowane przez MRSA stały się istotnym problemem ochrony zdrowia w wielu krajach rozwiniętych. Co istotne, większość tych szczepów jest nie tylko oporna na metycylinę, ale także na wiele powszechnie stosowanych antybiotyków. Ma to poważne konsekwencje, ponieważ zakażenia spowodowane przez MRSA powodują przedłużenie pobytu w szpitalu, zwiększenie kosztów związanych z hospitalizacją i znaczne nasilenie choroby.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pozaszpitalne zapalenie płuc i szpitalne zapalenie płuc

Badania z zastosowaniem linezolidu lub wankomycyny w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc nie wykazały różnic pomiędzy jedną i drugą terapią. W toku dalszych badań okazało się jednak, że linezolid wykazuje lepsze rezultaty, zwłaszcza w leczeniu MRSA.

Badania porównujące linezolid z wankomycyną w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez MRSA wykazały, że linezolid jest co najmniej tak samo skuteczny jak leki stosowane w leczeniu tradycyjnym (wankomycyna). Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) zatwierdziła linezolid w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc, a wytyczne ATS/IDSA wskazują linezolid i wankomycynę jak antybiotyki pierwszego rzutu w początkowym leczeniu pacjentów z ryzykiem szpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie odporne na inne antybiotyki.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

W powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, spowodowanych lub prawdopodobnie spowodowanych przez gronkowce metycylinooporne, leczenie linezolidem może znacząco skrócić czas pobytu pacjenta w szpitalu i zwiększyć prawdopodobieństwo wcześniejszego wypisania ze szpitala w porównaniu z leczeniem wankomycyną.

Linezolid jest dostępny w dwóch postaciach farmaceutycznych, zarówno dożylniej jak i doustnej. Podczas podania doustnego cała dawka leku dociera do krwioobiegu, podobnie jak w przypadku postaci dożylniej. To oznacza, że pacjent może przejść z leczenia dożylnego na leczenie doustne bez konieczności zmiany dawki, co w przypadku niektórych pacjentów umożliwia wcześniejsze opuszczenie szpitala.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych zidentyfikowano istotną lukę w odniesieniu do skuteczności linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u pacjentów z niewydolnością wątroby, u dzieci i młodzieży (<18 lat), u pacjentów przyjmujących linezolid dłużej niż zalecane maksymalne 28 dni i u pacjentów leczonych z powodu owrzodzenia stóp w przebiegu cukrzycy, odleżyn lub owrzodzeń skóry pochodzenia naczyniowego, poważnych oparzeń lub zgorzeli (martwica tkanek ciała). W celu oceny stosowania linezolidu w tej grupie pacjentów potrzebne są dalsze badania.

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (ciężkie zaburzenia czynności nerek) (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min): Znaczenie kliniczne zwiększonego narażenia (7-8-krotnego) na dwa główne metabolity linezolidu po podaniu pojedynczej dawki 600 mg linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest znane, z powodu niewielkiej ilości obecnie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego –ChPL).

Pacjenci z niewydolnością wątroby (zaburzenia czynności wątroby): Obecnie dostępne informacje sugerują, że farmakokinetyka (sposób, w jaki lek jest metabolizowany w organizmie) linezolidu nie jest zmieniona u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (tj. stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh). Sposób metabolizmu linezolidu w organizmie pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) nie został oceniony (ChPL).

Dzieci i młodzież (<18 lat): Brak jest wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności linezolidu w tej grupie wiekowej i dlatego też stosowanie linezolidu nie jest zalecane (ChPL).

Czas trwania leczenia (>28 dni): Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek może częściej wystąpić u pacjentów, którzy przyjmują linezolid dłużej niż 28 dni. Pacjentów należy monitorować, ponieważ w niektórych przypadkach mogą oni wymagać przetoczenia krwi.

Stosowanie w leczeniu owrzodzenia stóp w przebiegu cukrzycy, odleżyn i owrzodzeń podłożu naczyniowym, ciężkich oparzeń lub martwicy tkanek (zgorzel): Badania kliniczne nie obejmowały pacjentów z takimi schorzeniami. Dlatego też istnieje niewielkie doświadczenie związane ze stosowaniem linezolidu w tej grupie pacjentów (ChPL).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zahamowanie czynności szpiku kostnego (Mielosupresja)	<p>U pacjentów przyjmujących linezolid donoszono o zahamowaniu czynności szpiku kostnego ze zmniejszeniem liczby płytek krwi (trombocytopenia) i zmniejszeniem liczby białych i czerwonych krwinek (leukopenia i niedokrwistość). Ryzyko występowania tych działań wydaje się być związane z czasem trwania leczenia.</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku leczonych linezolidem może występować zwiększone ryzyko zaburzeń krwi (nieprawidłowy skład krwi w zakresie liczby krwinek) w stosunku do pacjentów młodszych. Zmniejszenie liczby płytek krwi może wystąpić częściej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, zarówno dializowanych, jak niedializowanych.</p>	<p>Leczenie linezolidem należy przerwać, jeśli wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, chyba że występuje bezwzględna konieczność kontynuowania leczenia. W takich przypadkach należy ściśle kontrolować morfologię krwi i wdrożyć odpowiednią strategię postępowania.</p> <p>Zaleca się także cotygodniowe monitorowanie pełnej morfologii krwi (obejmującej stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi oraz całkowitą liczbę leukocytów i liczbę poszczególnych rodzajów leukocytów – pełny rozmaz krwi), u pacjentów przyjmujących linezolid i niezależnie od wyników wstępnych badań krwi.</p>

<p>Zapalenie jelit powodujące ciężkie i bolesne biegunki (Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego)</p>	<p>Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyku i zapalenie okrężnicy (zapalenie jelita grubego) związane ze stosowaniem antybiotyku, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego oraz biegunka wywołana przez bakterię <i>Clostridium difficile</i> były obserwowane w związku z przyjmowaniem prawie wszystkich antybiotyków, w tym linezolidu, i mogą mieć przebieg o różnym nasileniu od postaci łagodnej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem.</p>	<p>Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi ciężka biegunka podczas lub po zakończeniu stosowania linezolidu. Jeśli podejrzewa się lub potwierdza biegunkę związaną ze stosowaniem antybiotyku lub zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku, należy przerwać terapię lekiem przeciwbakteryjnym, w tym linezolidem i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji nie należy stosować leków przeciwbiegunkowych, które hamują perystaltykę jelit.</p>
<p>Akumulacja kwasu mlekowego w krwioobiegu (Kwasica mleczanowa)</p>	<p>Zgłaszano gromadzenie się kwasu mlekowego podczas stosowania linezolidu. Pacjenci, u których podczas stosowania linezolidu rozwiną się objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, niskie stężenie wodorowęglanu lub przyspieszony lub pogłębiony oddech (hiperwentylacja) powinni otrzymać natychmiastową pomoc lekarską.</p>	<p>Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, należy rozważyć stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka wynikający z dalszego stosowania linezolidu.</p>
<p>Reakcje na lek potencjalnie zagrażające życiu, powodujące, że organizm wytwarza za dużo serotoniny – substancji chemicznej produkowanej przez komórki nerwowe (Zespół serotoninowy)</p>	<p>Zespół serotoninowy związany jest z jednoczesnym podawaniem linezolidu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny).</p>	<p>Leczenie linezolidem i produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym w tym samym czasie jest przeciwwskazane, za wyjątkiem sytuacji, kiedy jest to uznane za konieczne. Pacjenci przyjmujący linezolid i produkty o działaniu serotoninergicznym powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego, takich jak dezorientacja (zaburzenia funkcji poznawczych), wysoka temperatura ciała (bardzo wysoka gorączka), nadmierna reakcja (hiperrefleksja) i brak koordynacji. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy przerwać jedną lub obie terapie. Jednakże, jeśli przerwane zostanie stosowanie leków o działaniu serotoninergicznym, mogą wystąpić objawy z odstawienia.</p>
<p>Uszkodzenie nerwu</p>	<p>U pacjentów leczonych linezolidem</p>	<p>Należy poinformować wszystkich</p>

(Neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego)	<p>donoszono o uszkodzeniu nerwu (neuropatia obwodowa), jak również uszkodzeniu i (lub) zapaleniu nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego i zapalenie nerwu wzrokowego), które mogą prowadzić do utraty widzenia. Przede wszystkim dotyczy to pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż maksymalny zalecany, to jest powyżej 28 dni.</p> <p>Zwiększone ryzyko występowania neuropatii (uszkodzenia nerwów) może wystąpić u pacjentów leczonych linezolidem, którzy przyjmują obecnie lub przyjmowali ostatnio leki stosowane w leczeniu gruźlicy.</p>	<p>pacjentów, aby zgłaszali jakiegokolwiek zmiany w widzeniu, takie jak zmiany w ostrości widzenia (zdolność dostosowania ostrości widzenia), zmiany w widzeniu kolorów, widzenie niewyraźne lub zaburzenia pola widzenia. Takich pacjentów należy szybko poddać badaniu i, jeśli to konieczne, skierować do okulisty. Jeśli którykolwiek z pacjentów przyjmuje linezolid dłużej niż zalecane 28 dni, to badanie wzroku takiego pacjenta powinno być przeprowadzane regularnie. Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, należy rozważyć dalsze stosowanie linezolidu po ocenie potencjalnego ryzyka.</p>
Drgawki	<p>U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano drgawki.</p> <p>W większości przypadków donoszono o drgawkach lub czynnikach ryzyka wystąpienia drgawek w wywiadzie.</p>	<p>Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzom występowanie drgawek w przeszłości.</p>
Toksyczność mitochondrialna (Uszkodzenie lub znaczne zmniejszenie mitochondrium w komórkach ciała)	<p>Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. Może to prowadzić do występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i uszkodzenie nerwów obwodowego układu nerwowego (neuropatia);zdarzenia te występują częściej w przypadku stosowania leku dłużej niż 28 dni.</p> <p>Może wystąpić zwiększone ryzyko neuropatii, jeżeli linezolidstosowany jest u pacjentów przyjmujących obecnie lub ostatnio leki przeciwpłatkowe, podawane w leczeniu gruźlicy.</p>	<p>Jeśli którykolwiek z pacjentów przyjmuje linezolid dłużej niż zalecane 28 dni, należy regularnie monitorować wzrok takiego pacjenta.</p> <p>Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, należy rozważyć dalsze stosowanie linezolidu po ocenie potencjalnego ryzyka.</p>
Czas trwania leczenia (>28 dni)	<p>Znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (anemia) może wystąpić częściej u pacjentów, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż 28 dni.</p>	<p>Należy monitorować pacjentów, ponieważ w niektórych przypadkach mogą oni wymagać przetoczenia krwi.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Potencjalnie zagrażające życiu zakażenia krwi (Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupie	<p>Badania u pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem dożylnym wykazały większą umieralność u pacjentów leczonych linezolidem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi</p>	<p>Linezolid powinien być stosowany tylko w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, kiedy stwierdza się lub podejrzewa występowanie bakterii Gram-</p>

pacjentów z zakażeniem odcewnikowym, zwłaszcza u pacjentów z zakażeniami bakteriami Gram-ujemnymi)	wankomycynę/dikloksacylinę/oksacylin; głównie ze względu na stopień zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi na początku badania. Większość pacjentów w grupie leczonej linezolidem uległo zakażeniu bakteriami Gram-ujemnymi i zmarło z powodu zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi i zakażenia mieszaną florą bakteryjną.	ujemnych i jeśli alternatywne opcje terapeutyczne nie są dostępne. U takich pacjentów należy zastosować dodatkowe leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.
---	--	--

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek)	Stosowanie linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz dializowanych powinno być ograniczone, ponieważ na podstawie aktualnie dostępnych, ograniczonych danych nie ustalono, jakie korzyści daje leczenie linezolidem.	Pacjentom z ciężką niewydolnością nerek lub dializowanym należy podawać linezolid tylko w przypadku, gdy przewidywane korzyści ze stosowania przewyższają potencjalne ryzyko.
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby)	Na podstawie aktualnie dostępnych, ograniczonych danych nie ustalono, jakie korzyści daje stosowanie linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.	Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia zaleceń dotyczących bezpiecznego i skutecznego dawkowania.
Ciąża i karmienie piersią (Ciążą i laktacją)	Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Istnieje potencjalne ryzyko dla człowieka. Badania pokazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki.	Linezolid nie powinien być stosowany podczas ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne, to znaczy jeśli potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad teoretycznym ryzykiem. Z powodu potencjalnego ryzyka dla noworodka należy przerwać karmienie piersią przed leczeniem i podczas leczenia linezolidem.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań porejestacyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu.

VI. 2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Ważne zmiany Planu Zarządzania Ryzykiem przedstawione chronologicznie

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	07-02-2013	Istotne zidentyfikowane ryzyko <ul style="list-style-type: none"> Mielosupresja (zahamowanie czynności szpiku kostnego) Rzekomobłoniaste zapalenie jelita Kwasica mleczanowa Zespół serotoninowy Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego 	Wersją wstępną Wersja 1.0 nie została zatwierdzona.
2.0	23-08-2013	Istotne zidentyfikowane ryzyko <ul style="list-style-type: none"> Interakcje z inhibitorami monoaminooksydazy Odcewnikowe zakażenia krwi bakteriami Gram-ujemnymi Istotne Potencjalne zagrożenia <ul style="list-style-type: none"> Toksyczny wpływ na reprodukcję (Niekorzystny wpływ na funkcje seksualne i płodność u dorosłych mężczyzn i kobiet) Karmienie piersią Brakujące informacje <ul style="list-style-type: none"> Czas trwania leczenia (>28 dni) Stosowanie u dzieci i młodzieży (<18 lat) Ciężka niewydolność nerek Niewydolność wątroby Stosowanie w leczeniu owrzodzenia stóp w przebiegu cukrzycy, odleżyn lub zmian niedokrwienych, ciężkich oparzeń lub martwicy tkanek. 	Istotne zidentyfikowane ryzyko/Istotne potencjalne zagrożenia/Istotne brakujące informacje zostały zaktualizowane. Wersja 2.0 nie została zatwierdzona.
3.0	15-11-2013	Istotne zidentyfikowane ryzyko <u>Odcewnikowe zakażenia krwi bakteriami Gram-dodatnimi zostało zmienione na:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zgony u pacjentów z zakażeniami odcewnikowymi, zwłaszcza u pacjentów z zakażeniami bakteriami Gram-ujemnymi lub zakażeniami mieszaną florą bakteryjną 	Istotne zidentyfikowane ryzyko zostały zaktualizowane. Niewielkie zmiany w innych częściach Planu Zarządzania Ryzykiem. Wersja 3.0 została zaktualizowana po wstępnej

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>Dodatkowe zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi • Drgawki • Toksyczność mitochondrialna 	<p>procedurze zdecentralizowanej (DCP) z obowiązkiem aktualizacji planu zarządzania ryzykiem (RMP) w przypadku zmiany.</p>
4.0	28-01-2014	<p>Zaktualizowano następujące moduły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVIII: Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa • Część IV: Plany badań skuteczności przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia • Część V: Środki minimalizacji ryzyka • Część VI: Krótki opis planu zarządzania ryzykiem 	<p>Wersja 4.0 to aktualizacja wersji 3.0 w odniesieniu do raportu oceniającego wydany przez RMS. RMP został zaktualizowany zgodnie z uwagami zgłoszonymi do IS/H/0222/001/DC, Wersja 4.0 planu zarządzania ryzykiem została zatwierdzona.</p>
5.0	15-07-2014	<p>Zaktualizowano następujące moduły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkty objęte planem zarządzania ryzykiem (RMP) • Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii • Część VI: Krótki opis planu zarządzania ryzykiem • Załączniki 	<p>Dołączenie dodatkowego produktu leczniczego w postaci roztworu do infuzji</p>
6.0	15-04-2015	<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mielosupresja (zahamowanie czynności szpiku kostnego) • Rzekomoblioniaste zapalenie jelita • Kwasica mleczanowa • Zespół serotoninowy • Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego • Drgawki • Toksyczność mitochondrialna • Długotrwałe stosowanie Istotne potencjalne zagrożenia • Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupie pacjentów z zakażeniami odcewnikowymi, zwłaszcza u pacjentów z zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek • Stosowanie u pacjentów z 	<p>Zagrożenia zostały zmienione w celu dopasowania do oryginalnego RMP.</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		niewydolnością wątroby • Cięża i laktacja	
6.2	25-11-2015	Brak zmian wykazu zagadnień	Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego Linezolid Actavis zostały podkreślone w niniejszej aktualizacji planu zarządzania ryzykiem (RMP)