

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Linezolid jest antybiotykiem stosowanym w leczeniu zapalenia płuc oraz zakażeń skóry i tkanek miękkich.

Zapalenie płuc: zapalenie płuc to infekcja płuc, która powoduje gorączkę, kaszel i trudności z oddychaniem. Istnieją dwie główne postaci choroby: szpitalne zapalenie płuc lub pozaszpitalne zapalenie płuc (zwane również odoskrzelowym zapaleniem płuc, płatowym zapaleniem płuc lub obustronnym zapaleniem płuc).

Szpitalne zapalenie płuc występuje u około 6 pacjentów na 100 hospitalizowanych i prowadzi do zwiększenia wskaźnika śmiertelności oraz przedłużenia pobytu w szpitalu. Wywoływane jest zazwyczaj przez bakterie i stanowi około 15-20 przypadków na 100 pacjentów, u których infekcja rozwija się podczas pobytu w szpitalu. Jest najczęstszą przyczyną zgonów spośród infekcji nabytych w szpitalu (1-5 na 10 chorych) i jest główną przyczyną zgonów na oddziałach intensywnej opieki medycznej; występuje powszechnie u pacjentów poddawanych wentylacji.

Pozaszpitalne zapalenie płuc występuje u 5-11 na 1000 osób dorosłych, chociaż trudno jest określić dokładną liczbę, ponieważ większość przypadków leczona jest poza szpitalem i bez wykonywania RTG klatki piersiowej, które umożliwia postawienie precyzyjnej diagnozy. Choroba występuje częściej u osób bardzo młodych i osób powyżej 60 roku życia. Bakterie, które wywołują pozaszpitalne zapalenie płuc często różnią się od tych wywołujących szpitalne zapalenie płuc.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich obejmują różne choroby wywoływane przez bakterie, wśród których dwie główne to zapalenie tkanki łącznej (łac. *cellulitis*) – rozprzestrzeniające się zaczerwienienie skóry (dotyczy około połowy pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażeń skóry) i ropnie – miejsca z wypełnionymi ropą guzkami związane z ostrym bólem, tkliwością i zaczerwienieniem. Podobnie jak w przypadku zapalenia płuc, zakażenia skóry mogą być szpitalne lub pozaszpitalne. Liczba przypadków zakażeń skóry różni się w zależności od obszarów i regionów poszczególnych krajów, są jednak powszechną przyczyną wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych, a ich liczba wydaje się wzrastać w ostatnich latach na skutek zakażeń bakteriami odpornymi na antybiotyki. Zakażenia występują częściej u osób chorych na cukrzycę, u ludzi młodych oraz u pacjentów z owrzodzeniami skóry lub po urazach, zabiegach chirurgicznych lub oparzeniach. U nielicznych pacjentów występuje rozprzestrzenianie się zakażenia do głębokich tkanek (mięśni, kości) lub do krwioobiegu (sepsa).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Celem antybiotykoterapii jest przede wszystkim zwalczenie infekcji bakteryjnej aby pozwolić organizmowi wyzdrowieć. Zapalenie płuc oraz zakażenia skórne i tkanki miękkiej mogą zostać wywołane przez różnego rodzaju drobnoustroje powodujące zakażenie; w przypadku ostrych zakażeń ważne jest aby antybiotykoterapia prowadzona była po identyfikacji drobnoustroju odpowiedzialnego za zakażenie i oznaczeniu jego wrażliwości na różnego rodzaju antybiotyki.

Generyczny linezolid w tabletkach jest generyczną formą linezolidu, którego korzyści zostały zademonstrowane przez producenta głównie przez porównanie z innymi antybiotykami.

U pacjentów dorosłych ze szpitalnym zapaleniem płuc potwierdzonym badaniem radiologicznym, jedna grupa otrzymywała linezolid (203 pacjentów), zaś druga wankomycynę (inny rodzaj antybiotyku) (193 pacjentów). Odsetek wyleczeń wyniósł 57% w grupie otrzymującej linezolid i 60% w grupie leczonej wankomycyną. U pacjentów z infekcjami związanymi ze stosowaniem wentylacji, odsetek wyleczeń wyniósł 54/94 pacjentów (57%) w grupie otrzymującej linezolid i 38/83 (46%) w grupie leczonej wankomycyną. Linezolid był również badany w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc wywołanego zakażeniem bakteriami odpornymi na różne leki (wielolekooporne *S.pneumoniae*). Odsetek wyleczeń klinicznych wyniósł 35/48 (73%).

W powikłanych zakażeniach skóry, linezolid (400 pacjentów) był porównywany z innymi antybiotykami (oksacyliną, a następnie dikloksacyliną) (419 pacjentów). Odsetek wyleczeń klinicznych wyniósł 90% w grupie otrzymującej linezolid i 85% w grupie otrzymującej oksacylinę.

W odrębnym badaniu stosowanie linezolidu w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę (MRSA- methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*) porównano z wankomycyną. Pacjenci otrzymywali leki przez 7-28 dni. Odsetek wyleczeń wyniósł 26/33 (79%) w grupie otrzymującej linezolid i 24/33 (74%) w grupie leczonej wankomycyną.

U dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę z zakażeniem skóry i tkanek miękkich stopy, linezolid (241 pacjentów) był porównywany z ampicyliną + sulbaktamem lub amoksycyliną (120 pacjentów). Poza antybiotykoterapią chorzy mogli zostać również poddani usunięciu zakażonej tkanki (opracowanie chirurgiczne), co stanowi rutynowy zabieg w przypadku takich pacjentów. Odsetek wyleczeń wyniósł 165/241 (68,5%) w grupie otrzymującej linezolid i 77/120 pacjentów (64%) w grupie porównawczej.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie badano i dlatego nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni. Chociaż badano stosowanie leku u dzieci do 11 roku życia, brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, na podstawie których można ustalić zalecane dawkowanie. Nie badano stosowania linezolidu u pacjentów z ciężkimi powikłaniami skóry i stóp związanymi z cukrzycą, oparzeniami, słabym krążeniem krwi lub zgorzełą.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zmniejszenie liczby komórek krwi prowadzące do anemii, możliwość nadmiernego krwawienia lub zwiększonego ryzyka zakażenia. (<i>Mielosupresja</i>)	Linezolid może oddziaływać na wszystkie rodzaje komórek krwi, co w szczególności widać u chorych leczonych dłużej niż przez 28 dni. Niezbyt częste.	U pacjentów otrzymujących linezolid zaleca się co tydzień wykonywać badanie morfologiczne krwi, częściej u pacjentów, u których odnotowano nieprawidłowo niską liczbę komórek krwi przed podjęciem leczenia. Należy przerwać leczenie w przypadku odnotowania spadku liczby komórek krwi.
Ciężkie zaburzenie metaboliczne z nadmiernym zakwaszeniem organizmu. (<i>Kwasica mleczanowa</i>)	Podczas stosowania linezolidu zgłaszano ciężkie zaburzenie metaboliczne powodujące nudności, wymioty, ból brzucha, zwiększoną częstość oddechów spowodowane wzrostem poziomu kwasu mlekowego. Częstotliwość występowania tych objawów nie jest znana.	W przypadku wystąpienia objawów, należy rozważyć przerwanie leczenia.
Zaburzenie funkcji nerwów powodujące uczucie mrowienia, drętwienia albo osłabienia kończyn	U pacjentów leczonych linezolidem odnotowano oddziaływanie na nerwy, w tym zmiany w odczuwaniu (mrowienie, drętwienie), jak również zmiany w nerwie wzrokowym, które mogą prowadzić do utraty	Należy zalecać pacjentom, aby zgłaszali zmiany w odczuciach w kończynach górnych

<p>górnym lub dolnym. (Neuropatia obwodowa)</p>	<p>wzroku lub zmian widzenia kolorów; doniesienia te dotyczyły głównie pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni. Częstotliwość występowania tych objawów nie jest znana.</p>	<p>lub dolnym, albo zmiany widzenia. Jeżeli wystąpią objawy sugerujące uszkodzenie nerwu, należy je dokładnie ocenić i rozważyć zaprzestanie stosowania linezolidu.</p>
<p>Zaburzenie funkcji nerwów powodujące uczucie zaburzenia widzenia, zmianę widzenia kolorów, lub trudności w dostrzeganiu szczegółów. (<i>Neuropatia nerwu wzrokowego</i>)</p>		<p>U pacjentów przyjmujących linezolid przez okres dłuższy niż 28 dni, należy regularnie kontrolować czynności narządu wzroku.</p>
<p>Potencjalnie zagrażające życiu zaburzenie spowodowane zwiększeniem stężenia serotoniny w organizmie, wywołane zazwyczaj interakcją pomiędzy różnymi lekami (<i>Zespół serotoninowy</i>)</p>	<p>Zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego związanego z jednoczesnym stosowaniem linezolidu i leków o działaniu serotonergicznym (głównie leków przeciwdepresyjnych). Objawy obejmują poważne zaburzenia układu nerwowego, wysoką temperaturę, wysokie ciśnienie krwi i inne. Częstość występowania tych objawów nie jest znana.</p>	<p>Należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących linezolid z innymi lekami, które mogą wywołać takie objawy. W przypadku ich wystąpienia należy odstawić linezolid i/lub lek serotonergiczny.</p>
<p>Napady padaczkowe (<i>Drgawki</i>)</p>	<p>Zgłaszano występowanie drgawek w związku z leczeniem linezolidem, przeważnie u pacjentów z napadami w wywiadzie lub predysponującymi czynnikami ryzyka. Częstość występowania tych objawów nie jest znana.</p>	<p>Należy poinformować lekarza, czy w przeszłości występowały ataki padaczkowe lub drgawki, lub czy przyjmuje się leki (np. niektóre rodzaje antydepresantów), które mogą spowodować wystąpienie drgawek.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Wzrost ryzyka śmierci związany z	W badaniu klinicznym u ciężko chorych pacjentów z

zakażeniami krwi wywołanymi stosowaniem cewników. <i>(Zwiększone ryzyko zgonu z udziałem pacjentów z zakażeniami krwi związanymi ze stosowaniem cewników wywołanymi w szczególności przez bakterie Gram-ujemne).</i>	zakażeniami związanymi ze stosowaniem cewników, obserwowano większą umieralność wśród pacjentów podczas leczenia, lub zaraz po leczeniu linezolidem niż u pacjentów leczonych innymi antybiotykami.
Uszkodzenie lub zmniejszenie liczby mitochondriów w komórkach. <i>(Toksyczność mitochondrialna)</i>	Objawy takie jak kwasica mleczanowa, zmniejszona liczba komórek krwi, zaburzenia widzenia i nerwu mogą wystąpić w wyniku uszkodzeń mitochondriów.
Wpływ na serce i krążenie. <i>(Zaburzenia serca)</i>	Pacjenci leczeni Linezolidem mogą być podatni na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń serca. Przyczyna nie została wyjaśniona.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Długotrwałe stosowanie	Leczenie zwykle trwa od 10 do 14 dni, zaś maksymalny czas trwania leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności działania linezolidu w podawaniu przez okresy dłuższe niż 28 dni.
Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią <i>(Kobiety w ciąży i karmiące piersią)</i>	Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku. Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, tzn. tylko jeśli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko. Badania na zwierzętach wskazują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, dlatego przed rozpoczęciem i na czas leczenia linezolidem należy przerwać karmienie piersią.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby

zdrowia. Skrócona wersja ChPL napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta generycznego produktu Linezolid tabletki można znaleźć na stronie EPAR.

Linezolid jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu zakażeń, a jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany. Zagrożenia, które powstały dotychczas w okresie porejestacyjnym zostały uwzględnione poprzez oznakowanie produktu.

Nie uważa się za konieczne wdrażanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka poza zawarciem rutynowej informacji w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie przewiduje się przeprowadzenia badań porejestacyjnych.

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

Nie dotyczy.