

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Linezolid Krka przeznaczone do publicznej wiadomości**

### ***VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby***

**Szpitalne zapalenie płuc** to nabyte w warunkach szpitalnych zapalenie płuc, które dotyczy każdego przypadku zapalenia płuc nabytego przez pacjenta w szpitalu w ciągu co najmniej 48-72 godzin po przyjęciu. Częściej wywoływane jest przez infekcję bakteryjną, rzadziej przez infekcję wirusową. Szpitalne zapalenie płuc to druga spośród najczęstszych infekcji szpitalnych i wiodące zakażenie na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Według danych z europejskiego badania prevalencji punktowej- (EPIc- *European point-prevalence*), szpitalne zapalenie płuc odpowiada za 47% wszystkich infekcji nabytych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. W dużym badaniu, którym objęto 27 oddziałów intensywnej opieki medycznej w 9 krajach Europy, ogólna częstość występowania szpitalnego zapalenia płuc wynosiła 8,1% (od 0% do 24,5% spośród uczestniczących w badaniu oddziałów intensywnej opieki medycznej)<sup>1</sup>.

Szpitalne zapalenie płuc może wydłużyć pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej o około 12 dni. *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA- *Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) (bakteria odporna także na niektóre nowsze antybiotyki, ponieważ nie działają one w płucach) odpowiada obecnie za duży odsetek przypadków szpitalnego zapalenia płuc<sup>2</sup>.

**Pozaszpitalne zapalenie płuc** to jedna z chorób, w przypadku których, u osób, które nie były niedawno hospitalizowane, rozwija się infekcja płuc (zapalenie płuc). Najbardziej narażone są osoby w wieku powyżej 65 lat, dzieci w wieku poniżej 2 lat i osoby, u których występują inne choroby. Pozaszpitalne zapalenie płuc (infekcja płuc nabyta poza szpitalem) jest częstą chorobą, której roczna zachorowalność wynosi od 5 do 11 przypadków na 1000 osób dorosłych<sup>3</sup>.

#### ***Powikłane infekcje skóry i tkanek miękkich***

Infekcje skóry i tkanek miękkich to infekcje bakteryjne skóry i powiązanych z nią tkanek. Kategoria dolegliwości powikłanych obejmuje infekcje w głębszych warstwach tkanki miękkiej lub wymagające znacznej interwencji chirurgicznej, takie jak zainfekowane owrzodzenia, oparzenia i duże ropnie (obrząk wypełniony ropą), infekcje powierzchowne lub ropnie w miejscu takim, jak okolice odbytu, gdzie może występować także istotna choroba podstawowa, która utrudnia reakcję na leczenie. Infekcje skórne mają wysoce zróżnicowane pochodzenie, objawy kliniczne i ciężkość. Nasilenie może obejmować drobne zmiany powierzchowne, jak i inwazyjne (rozszerzające się), piorunujące (ciężkie i nagłe), a nawet śmiertelne infekcje. Dokładne określenie zachorowalności i częstości występowania infekcji skórnych jest trudne, co ma prawdopodobnie związek z ich różnorodnymi obrazami. Wśród pacjentów poddanych hospitalizacji od 7% do 10% to pacjenci z infekcjami skóry<sup>4</sup>.

### ***VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia***

Linezolid to antybiotyk z grupy oskazolidynonów, który działa, zatrzymując wzrost pewnych bakterii wywołujących infekcje. Mechanizm działania linezolidu różni się od obserwowanego w przypadku antybiotyków należących do innych klas. Wyniki badań *in vitro* z wykorzystaniem izolatów klinicznych wskazują, że linezolid jest zwykle aktywny przeciwko drobnoustrojom opornym na co najmniej jeden lek przeciwbakteryjny innej klasy. Lek wydawany jest na receptę.

Za pomocą linezolidu można leczyć następujące choroby: zapalenie płuc (infekcję płuc) nabyte poza szpitalem i w szpitalu, powikłane zapalenia skóry i tkanek podskórnych, w tym mięśni (tj. tkanki miękkiej) wywołane przez drobnoustroje Gram-dodatnie (rodzaj bakterii), zwłaszcza *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA).

Przeprowadzono szereg randomizowanych badań kontrolowanych porównujących linezolid z lekami porównawczymi (tzw. komparator). Badania te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz wielu wskazań klinicznych. Ich wyniki podsumowano poniżej: linezolid był podobny do komparatora w empirycznym leczeniu szpitalnego zapalenia płuc w 4 badaniach kontrolowanych<sup>5</sup>.

W 3 badaniach wieloośrodkowych odsetki wyleczeń klinicznych w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc były wyższe w wyniku leczenia linezolidem niż po zastosowaniu innych leków.

Wyniki 4 badań kontrolowanych wykazały podobną lub większą skuteczność i tolerancję pomiędzy terapią komparatorową i linezolidem w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek podskórnych, w tym infekcji wywołanych przez *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę (MRSA)<sup>5</sup>.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Stosowanie linezolidu wiązało się z wieloma ciężkimi działaniami niepożądanymi, zwłaszcza u pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż zalecane 28 dni. Ważnym problemem były zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku i neuropatia nerwów obwodowych oraz nerwu wzrokowego. To działanie niepożądane będzie prawdopodobnie ograniczać stosowanie linezolidu wyłącznie do warunków szpitalnych oraz uniemożliwi jego powszechne stosowanie w warunkach ambulatoryjnych. W charakterystyce produktu leczniczego podano, że nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linezolidu przez okres dłuższy niż 28 dni. Linezolid można stosować dłużej niż przez zalecany okres wynoszący 28 dni wyłącznie, jeśli nie istnieją inne metody leczenia. W takich sytuacjach niezbędna jest ścisła obserwacja pod kątem toksyczności<sup>5</sup>.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Stan, w którym dochodzi do ograniczenia czynności szpiku, co prowadzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi ( <b>zahamowanie czynności szpiku, w tym niedokrwistość, leukopenia, pancytopenia i trombocytopenia</b> )	Stan, w którym dochodzi do zahamowania czynności szpiku wydaje się być związany z czasem trwania leczenia (ponad 10 do 14 dni). Zaburzenia hematologiczne były łagodne, przemijające i zależne od czasu trwania leczenia. Osoby w wieku podeszłym mogą być bardziej narażone na ryzyko zaburzeń składu krwi. Zmniejszenie liczby płytek krwi może występować częściej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ryzyko tych działań jest większe u pacjentów, którzy już mają mniejszą liczbę krwinek. W przypadku stosowania linezolidu niezbędna jest odpowiednia obserwacja. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, jeśli możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi. Jeśli podczas leczenia linezolidem wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, lek należy odstawić, chyba że podawanie leku jest absolutnie konieczne. W takich przypadkach zaleca się cotygodniowe wykonywanie pełnej morfologii. Zgłaszano przypadki ciężkiej niedokrwistości u pacjentów przyjmujących linezolid dłużej niż przez 28 dni. U pacjentów tych częściej konieczne było przetaczanie krwi.	Profilaktyka jest możliwa poprzez obserwację w kierunku wczesnych objawów.  Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli u pacjenta występuje ciężkie niewyjaśnione krwawienie lub skłonność do powstawania zasinień, ponieważ może to wynikać ze zmian w liczbie pewnych krwinek, które mogą wpływać na krzepnięcie krwi lub prowadzić do niedokrwistości (mała liczba krwinek czerwonych) bądź zmian liczby krwinek, które mogą wpływać na zdolność organizmu pacjenta do zwalczania infekcji.
Choroba fizjologiczna przebiegająca z	Mleczan jest ubocznym produktem oddychania beztlenowego i jest	Profilaktyka jest możliwa poprzez obserwację w kierunku

<p>utrzymującym się zwiększeniem stężenia mleczanu we krwi <b>(kwasica mleczanowa)</b></p>	<p>zwykle usuwany z krwi przez wątrobę, nerki i mięśnie szkieletowe. Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej (z objawami jak, jak głęboki, szybki oddech, ból brzucha, osłabienie, nudności i wymioty). Pacjenci, u których wystąpiły objawy kwasicy mleczanowej wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.</p>	<p>wczesnych objawów (głęboki, szybki oddech, ból brzucha, osłabienie, nudności i wymioty). Jeżeli leczenie jest nadal korzystne, można je kontynuować.</p>
<p><b>Uszkodzenie nerwów dłoni, stóp i oczu</b> (neuropatia nerwów obwodowych i wzrokowych)</p>	<p>U pacjentów może wystąpić pewnego rodzaju uszkodzenie nerwów, które może nasilić się po 28 dniach leczenia. Uszkodzenie nerwów obejmuje stany od łagodnego mrowienia i zmian czucia do nieodwracalnej utraty sprawności w najcięższych przypadkach. Neuropatia nerwu wzrokowego może postępować do utraty wzroku. Wczesne objawy zwykle ustępują lub ulegają złagodzeniu po modyfikacji dawki lub przerwaniu leczenia. W przypadku stosowania linezolidu przez okres dłuższy niż 28 dni należy regularnie kontrolować wzrok pacjentów.</p>	<p>Profilaktyka jest możliwa poprzez obserwację w kierunku wczesnych objawów. Wszystkim pacjentom należy zalecić niezwłoczną konsultację z lekarzem w razie wystąpienia zaburzeń widzenia (zmiany ostrości wzroku, zmiany widzenia barw, niewyraźne widzenie lub ubytek pola widzenia), drętwienia, mrowienia lub osłabienia rąk lub nóg.</p>
<p><b>Zagrażający życiu zespół rozwijający się w wyniku wysokiego stężenia serotoniny w przypadku stosowania linezolidu jednocześnie z lekami serotonergicznymi</b> (zespół serotoninowy)</p>	<p>Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących linezolid jednocześnie z innymi lekami, zwłaszcza lekami serotonergicznymi, tj. amitryptyliną, cypramilem, klomipraminą, dosulepiną, doksepina, fluoksetyną, fluwoksamina, imipraminą, lofepraminą, paroksetyną, sertralina. Interakcje te prowadzą do zwiększenia stężenia serotoniny. Objawy zespołu serotoninowego pojawiają się zwykle kilka godzin po przyjęciu nowego leku lub zwiększenia dawki leku już przyjmowanego. Do przedmiotowych i podmiotowych objawów należą: pobudzenie lub niepokój, dezorientacja, szybka akcja serca i wysokie ciśnienie krwi, rozszerzone źrenice, utrata koordynacji mięśniowej lub drżenie mięśni, potliwość, biegunka, ból głowy, dreszcze i gęsia skórka. Ciężka postać zespołu serotoninowego może zagrażać życiu. Do przedmiotowych i podmiotowych objawów należą: wysoka gorączka, drgawki,</p>	<p>Linezolid może nie być właściwy do stosowania u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne znane jako trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub SSRI (inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny), tj. amitryptylina, cypramil, klomipramina, dosulepina, doksepina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, lofepramina, paroksetyna, sertralina. Lekarz może podjąć decyzję o stosowaniu linezolidu, jednakże przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie niezbędne będzie ścisłe monitorowanie ogólnego stanu zdrowia pacjenta.</p>

	zaburzenia rytmu serca i utrata świadomości.	
Napad drgawkowy: nagłe, niekontrolowane skurcze mięśni i utrata świadomości wynikająca z zaburzeń czynności mózgu ( <b>drgawki</b> )	U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano występowanie drgawek. W większości tych przypadków stwierdzono występowanie napadów drgawek w przeszłości lub czynniki ryzyka.	Tak, monitorując pacjenta pod kątem wczesnych objawów. Lekarz powinien zalecić pacjentowi konieczność poinformowania go o występowaniu padaczki lub napadów drgawkowych bądź stanu powodującego skłonność pacjenta do wystąpienia drgawek (uszkodzenie mózgu z powodu udaru lub innego urazu). Pacjent powinien poinformować lekarza o wystąpieniu pobudzenia, dezorientacji, majaczenia, sztywności, drżenia, zaburzeń koordynacji oraz napadu drgawkowego w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych znanych jako SSRI.
Uszkodzenie wyspecjalizowanej podjednostki w komórce, która pełni specyficzną funkcję ( <b>toksyczność mitochondrialna</b> )	Uszkodzenie i późniejsze zaburzenie czynności mitochondriów jest ważnym czynnikiem w wielu chorobach u ludzi, co wynika z ich wpływu na metabolizm komórkowy. Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W wyniku tej inhibicji może wystąpić kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego lub nerwów obwodowych). Działania te występują częściej, jeśli lek stosowany jest dłużej niż przez 28 dni.	Profilaktyka jest możliwa poprzez ograniczenie okresu stosowania leku do maksymalnie 28 dni i obserwację w kierunku wczesnych objawów.
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków  Biegunka poantybiotykowa ( <b>rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego</b> )	Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) z obecnością krwi w stolcu, występująca podczas leczenia linezolidem lub po jego zakończeniu (w tym w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia) może stanowić objaw choroby związanej z <i>Clostridium difficile</i> . Jest to stan zapalny jelit, który czasami pojawia się po leczeniu antybiotykami i jest spowodowany przez toksyny produkowane przez bakterie <i>Clostridium difficile</i> . Objawy zwykle pojawiają się 4 do 10 dni od rozpoczęcia terapii antybiotykowej.	Tak, monitorując pacjenta pod kątem wczesnych objawów. W przypadku wystąpienia objawów zapalenia jelita grubego powodującego wodnistą biegunkę, zwykle z zawartością krwi i śluzu, bólu brzucha i (lub) gorączki należy zaprzestać przyjmowania leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Nie należy przyjmować leków, które zatrzymują lub spowalniają ruchy jelit.

Leczenie długotrwałe (dłużej niż 28 dni)	Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linezolidu podawanego przez okres dłuższy niż 28 dni. U pacjentów, którym linezolid podawano przez dłużej niż 28 dni, obserwowano drętwienie, mrowienie i zaburzenia widzenia.	Tak, stosując leczenie nie dłuższe niż 28 dni. Jeśli lekarz uzna, że pacjenta należy leczyć przez dłużej niż 28 dni, powinien kontrolować jego wzrok.
--	--	---

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Wiedza na ten temat
Zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów cewnikiem dożylnym, zwłaszcza tych pacjentów u których wystąpiły infekcje wywołane przez bakterie Gram-ujemne	Według danych z badania klinicznego dotyczącego ciężko chorych pacjentów, większą umieralność obserwowano, jeśli zakażenia wywołane były przez kilka typów bakterii lub szczególnie rodzaj drobnoustrojów, nazywany bakteriami Gram-ujemnymi. W takich przypadkach należy jednocześnie rozpocząć leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.

### Brakujące informacje

Ryzyko	Wiedza na ten temat
Ciąża i karmienie piersią	Wpływ linezolidu na kobiety w ciąży jest nieznan. W związku z tym, o ile lekarz nie zaleci inaczej, linezolidu nie należy przyjmować w okresie ciąży. Linezolid przenika do mleka kobiet karmiących piersią i może mieć wpływ na dziecko dlatego nie należy stosować linezolidu w okresie karmienia piersią.
Ciężkie uszkodzenie lub uraz wątroby i nerek (stosowanie w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby i nerek)	Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania linezolidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego należy stosować go z zachowaniem szczególnej ostrożności. Ponadto istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ linezolid metabolizowany jest w procesie nieenzymatycznym, nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały znacząco zmienić jego metabolizm.

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

Każdy lek opisany jest w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacje na temat stosowania leku, związanego z nim ryzyka oraz zaleceń dotyczących minimalizacji tego ryzyka. Ulotka dla pacjenta zawiera skróconą wersję tego dokumentu, sformułowaną w sposób zrozumiały dla osób niezwiązanych z medycyną lub farmacją. Środki ostrożności opisane w tych dokumentach określone są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku omawianego leku nie mają zastosowania żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

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

Nie dotyczy. Nie planuje się badań po dopuszczeniu leku do obrotu.

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

Nie dotyczy, jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem.

---

<sup>1</sup> Dz. Chastre, F. Blasi, R. G. Masterton, J. Rello, A. Torres and T. Welte. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 4): 19–36

<sup>2</sup> Mathias W. Pletz, Olaf Burkhardt and Tobias. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pneumonia: linezolid or vancomycin? – comparison of Pharmacology and clinical efficacy. *Welte Eur J Med Res* (2010) 15: 507-513

<sup>3</sup> M. H. Rozenbaum, P. Pechlivanoglou, T. S. van der Werf, J. R. Lo-Ten-Foe, M. Dz. Postma, E. Hak. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; March 2013, Volume 32, Issue 3, pp 305-316

<sup>4</sup> Publiczne Tognetti, C. Martinelli, S. Berti, J. Hercogova, T. Lotti, F. Leoncini and S. Morett. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; Volume 26, Issue 8, pages 931–941, August 2012

<sup>5</sup> Kucers' the Use of Antibiotics © Edward Arnold (Publishers) Ltd 2015 Medicines Complete © 2015 Royal Pharmaceutical Society. Available on [https://www.medicinescomplete.com/mc/kucers/current/linezolid\\_toxicity.htm?q=linezolid&t=search&ss=text&p=4#\\_hit](https://www.medicinescomplete.com/mc/kucers/current/linezolid_toxicity.htm?q=linezolid&t=search&ss=text&p=4#_hit)