

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) – choroba, w której u osób, które nie były w ostatnim czasie hospitalizowane, rozwija się zakażenie płuc (zapalenie płuc).

Marston BJ i wsp. oceniali wszystkie osoby dorosłe zamieszkujące w 2 hrabstwach w Ohio, które były hospitalizowane w 1991 roku z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Częstość występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji wynosiła 266,8 na 100 000 mieszkańców; ogólny odsetek przypadków śmiertelnych wynosił 8,8%. Częstość występowania zapalenia płuc była większa wśród osób rasy czarnej niż wśród osób rasy białej (337,7/100 000 w porównaniu z 253,9/100 000; $P < 0,001$), była większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet (291,4 w porównaniu z 244,8; $P < 0,001$) i zwiększała się z wiekiem (91,6/100 000 w przypadku osób w wieku <45 lat, 277,2/100 000 w przypadku osób w wieku 45–64 lat oraz 1012,3/100 000 w przypadku osób w wieku ≥ 65 lat; $P < 0,001$). Ekstrapolacja wyników badania dotyczących częstości występowania tego zaburzenia wykazała, że przewidywana liczba przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych wynosi 485 000 (Marston BJ i wsp. 1997).

W publikacji Welte'a T. i wsp. oceniano częstość występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) w Europie. Jest to trudne do określenia, ponieważ brakuje dokładnych danych. Śmiertelność, jaką można przypisać PZP, wykazuje znaczne różnice pomiędzy krajami europejskimi, a także pomiędzy ośrodkami, w których pacjenci otrzymywali leczenie. W tej pracy przeglądowej analizowano konsekwencje kliniczne i ekonomiczne, etiologię oraz schematy oporności w PZP u osób dorosłych w Europie. Uwzględniono w niej wszystkie artykuły podstawowe opisujące badania przeprowadzone w Europie, opublikowane od stycznia 1990 roku do grudnia 2007 roku, oceniające konsekwencje kliniczne i ekonomiczne PZP u osób dorosłych. Wykorzystano łącznie 2606 rekordów do identyfikacji badań podstawowych. Częstość występowania PZP jest różna w zależności od kraju, wieku i płci; była ona wyższa wśród osób w wieku ≥ 65 lat, a także u mężczyzn. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem był *Streptococcus pneumoniae*. Śmiertelność wahała się od $<1\%$ do 48% i była związana z zaawansowanym wiekiem, chorobami współistniejącymi oraz z nasileniem PZP. U wszystkich patogenów związanych z PZP obserwowano oporność na antybiotyki. Zaobserwowano wzrost częstości występowania szczepów antybiotykoopornych, lecz oporność nie była związana ze śmiertelnością. PZP było związane z wysoką częstością hospitalizacji oraz czasu hospitalizacji. Przegląd ten wykazał istotne konsekwencje kliniczne i ekonomiczne PZP w Europie. PZP ma znaczny, długotrwały wpływ na jakość życia, a długoterminowe rokowanie jest gorsze u pacjentów z pneumokokowym zapaleniem płuc.

Rosnąca liczba starszych pacjentów hospitalizowanych z PZP będzie wymagała większego zaangażowania zasobów opieki zdrowotnej w przyszłości. Taki wzrost chorobowości i śmiertelności wśród osób starszych, a także znaczny koszt leczenia, potwierdzają konieczność zapobiegania PZP za pomocą skutecznej szczepionki. Szczepionki PCV oparte na antygenach wspólnych dla serotypów 7, 10 lub 13 pneumokoków są obecnie zarejestrowane oraz są w późnej fazie badań klinicznych z udziałem osób dorosłych. Szczepionki te mogą pozwolić uniknąć znacznego odsetka ogólnych konsekwencji PZP. Szczepienie małych dzieci może również pomóc w ograniczaniu rozwoju oporności na antybiotyki w chorobie pneumokokowej w Europie. Dzieci stanowią rezeruar pneumokoków opornych na antybiotyki i są najbardziej narażone na zakażenia pneumokokowe. Szczepienie osób w tej grupie wiekowej szczepionką PCV może stanowić skuteczne narzędzie do zapobiegania zakażeniom wywołanym przez szczepy odporne na leki. Oprócz zapobiegania chorobie, odporność indukowana przez szczepionkę redukuje transmisję choroby, zapobiegając jej

przenoszeniu, w związku z czym może ograniczać rozprzestrzenianie się szczepów opornych.

Oporność stanowi coraz większy problem w Europie, a zróżnicowany charakter oporności powoduje, że aktualne europejskie wytyczne w kwestii leczenia PZP stały się niewystarczające. W celu zapewnienia optymalnego leczenia należy opracować wytyczne krajowe. Możliwość wzrostu rozpowszechnienia oporności na erytromycynę, ze zmniejszeniem wrażliwości na penicylinę lub bez takiego zmniejszenia, wymaga interwencji. W sytuacjach częstego występowania oporności na penicylinę i erytromycynę ważne jest rozważne stosowanie makrolidów. Pomimo iż odpowiednie dawki antybiotyków β -laktamowych w leczeniu empirycznym stanowią wciąż leczenie z wyboru, makrolidy należy stosować rozsądnie (Welte T. i wsp. 2012).

Aby określić konsekwencje pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) u osób dorosłych w Ameryce Północnej, File TM i Marrie TJ przeprowadzili kompleksowy przegląd literatury w celu oceny częstości występowania, chorobowości i śmiertelności, etiologii, oporności na antybiotyki, a także znaczenia ekonomicznego PZP w tej populacji. W 2006 roku w Stanach Zjednoczonych zapalenie płuc było przyczyną około 4,2 miliona wizyt ambulatoryjnych. Zapalenie płuc oraz grypy wciąż pozostają częstą przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych (zajmując ósme miejsce) oraz w Kanadzie (siódme miejsce). W 2005 roku w samych Stanach Zjednoczonych odnotowano >60 000 zgonów z powodu zapalenia płuc u osób w wieku ≥ 15 lat. Odsetek hospitalizacji z powodu wszystkich chorób zakaźnych zwiększył się z 1525 hospitalizacji na 100 000 osób w 1998 roku do 1667 na 100 000 osób w 2005 roku. Przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej było konieczne u 10-20% pacjentów hospitalizowanych z zapaleniem płuc. Średni czas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wynosił ≥ 5 dni, a częstość ponownej hospitalizacji w okresie 30 dni wynosiła nawet 20%. Śmiertelność była najwyższa wśród pacjentów z PZP, którzy byli hospitalizowani; śmiertelność w okresie 30 dni wynosiła aż 23%. Śmiertelność z dowolnej przyczyny wśród pacjentów z PZP wynosiła nawet 28% w okresie 1 roku. *Streptococcus pneumoniae* nadal jest najczęściej identyfikowanym patogenem związanym z PZP, a oporność pneumokoków na antybiotyki może utrudniać leczenie. Pomimo dostępności leczenia i powszechnego stosowania się do zalecanych wytycznych dotyczących terapii, PZP wciąż jest przyczyną istotnych niekorzystnych konsekwencji wśród osób dorosłych. Ponadto, biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa w Ameryce Północnej, lekarze mogą spodziewać się rosnącej liczby pacjentów dorosłych z PZP. Biorąc pod uwagę znaczenie konsekwencji choroby, potencjalne korzyści ze szczepień przeciwko pneumokokom u osób dorosłych mogą być znaczne (File TM i Marrie TJ, 2010).

Bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich (soft and soft tissue infections- SSTI) – inwazja drobnoustrojów w obrębie skóry i położonych głębiej tkanek miękkich.

Zakażenia SSTI mają różne postacie, etiologię i nasilenie. Charakteryzują się one stwardnieniem, rumieniem, zwiększonym uciepleniem oraz bólem lub tkliwością uciskową. Objawom miejscowym mogą towarzyszyć ogólnoustrojowe objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, a czasem niestabilność hemodynamiczna. Szacunkowa częstość występowania SSTI wynosi 24,6 na 1000 osobolat. W 2007 roku w ramach kompleksowego systemu opieki zdrowotnej w miastach w Stanach Zjednoczonych opisano przebieg, leczenie oraz wyniki 322 przypadków SSTI. Odsetek hospitalizacji z powodu SSTI zwiększył się o 29% w latach od 2000 do 2004. Podwyższona częstość występowania SSTI w okresie roku prowadzenia badania podkreśla skalę globalnego problemu dla społeczeństwa (Spellberg B. 2010; Rajan S. 2012). Ponieważ większość przypadków SSTI zazwyczaj ustępuje w ciągu siedmiu do 10 dni, oszacowania dotyczące częstości występowania są bardzo zmienne. Wśród pacjentów hospitalizowanych szacowana częstość występowania SSTI wynosi od 7% do 10% (Vinh DC, Embil JM, 2005). Wśród wszystkich hospitalizowanych pacjentów tylko z zakażeniami, SSTI odgrywa istotniejszą rolę. W warunkach doraźnej opieki medycznej SSTI stanowią trzecie najczęstsze rozpoznanie po bólu w klatce piersiowej oraz astmie. Większe rozpowszechnienie obserwuje się wśród mężczyzn (60% do 70% wszystkich

przypadków), a także wśród pacjentów w wieku od 45 do 64 lat. W około 70-75% wszystkich przypadków leczenie ma charakter ambulatoryjny, przy czym wiele SSTI dotyczy okolicy podudzi. Ogólna częstość występowania powikłanego zapalenia tkanki łącznej jest niska (róża: 0,09 na 1000 osobolat; zapalenie węzłów chłonnych: 0,16% wszystkich przypadków zapalenia tkanki łącznej; zapalenie naczyń chłonnych: 0,16 na 1000 osobolat oraz martwicze zapalenie powięzi: 0,04 na 1000 osobolat) (Ki V, Rotstein C, 2008).

Czynniki ryzyka można podzielić na dwie kategorie. Pierwsza z nich obejmuje czynniki dotyczące pacjenta, które mogą predysponować do wystąpienia choroby lub mieć niekorzystne implikacje prognostyczne. Czynniki ryzyka w tej kategorii obejmują poważne choroby, starszy wiek, stan obniżonej odporności, choroby wątroby i nerek oraz niewydolność naczyń (zwłaszcza chłonnych lub żylnych).

Ponieważ wykazano, że najczęstszym umiejscowieniem SSTI jest podudzie, w badaniach opisano swoiste dotyczące pacjenta czynniki ryzyka takich zakażeń. Co więcej, wiele czynników ryzyka dotyczących pacjenta może być skorelowana z gorszym rokowaniem, szybszą progresją choroby, wolniejszym gojeniem się zmian, a także większą opornością patogenów. Niektóre czynniki ryzyka (przewlekła niewydolność nerek lub wątroby, asplenia, stan obniżonej odporności, niewydolność naczyń lub neuropatia) należy brać pod uwagę przy określaniu stopnia nasilenia choroby (Stevens DL i wsp., 2005).

Drugą kategorię stanowią etiologiczne czynniki ryzyka. Mechanizm uszkodzenia (uraz lub inne) lub ekspozycja na określone czynniki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SSTI wywołanego przez konkretne drobnoustroje. Czynniki ryzyka występujące w tej grupie, jak też wymienione w powyższej grupie, częściowo się nakładają (Eron LJ i wsp., 2003).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)

Niemal w połowie przypadków nie udaje się wykryć czynnika etiologicznego będącego przyczyną zapalenia płuc. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) jest najczęstszym patogenem bakteryjnym wywołującym PZP i może być odpowiedzialny nawet za 50% przypadków PZP. Czynniki ryzyka występowania *S. pneumoniae* opornego na antybiotyki obejmują:

- stosowanie antybiotyków beta-laktamowych/makrolidów/chinolonów w okresie ostatnich 3 miesięcy
- alkoholizm
- wiek ≥ 65 lat
- stan immunosupresji
- kontakt z dzieckiem lub dziećmi uczęszczającymi do żłobka
- przebywanie w placówce opieki długoterminowej.

Wcześniejsze leczenie antybiotykami beta-laktamowymi oraz makrolidami stanowi czynnik ryzyka zakażeń wywołanych przez penicylinooporny szczep *S. pneumoniae*. Penicylinooporne szczepy *S. pneumoniae* często wykazują oporność na wiele antybiotyków, a zwłaszcza doustne cefalosporyny, makrolidy oraz TMP/SMX. Wcześniejsze leczenie chinolonami, a zwłaszcza cyprofloksacyną, stanowi czynnik ryzyka zakażeń wywołanych przez chinolonooporny szczep *S. pneumoniae*. Inne patogeny powodujące PZP obejmują: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (głównie szczepy bezotoczkowe), *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus* z grupy A, *Staphylococcus aureus*. *Klebsiella pneumoniae* oraz inne pałeczki Gram-ujemne mogą wywoływać zapalenie płuc u pacjentów z czynnikami współistniejącymi (File TM, Marrie TJ, 2010).

Frei CR i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe z udziałem dorosłych pacjentów z PZP przyjmowanych na oddziały intensywnej opieki medycznej. W badaniu tym oceniano korzyści dotyczące przeżywalności wynikające ze stosowania wytycznych dla praktyki w pozaszpitalnym zapaleniu płuc (PZP) w warunkach intensywnej opieki medycznej. Czas do uzyskania stabilizacji stanu

klinicznego, czas do rozpoczęcia doustnego przyjmowania antybiotyków oraz śmiertelność podczas hospitalizacji oceniano przy użyciu modeli regresji, które obejmowały wynik leczenia jako zmienną zależną. Zgodna z wytycznymi empiryczna antybiotykoterapia była związana z poprawą przeżycia wśród tych pacjentów z PZP, którzy zostali przyjęci na oddziały intensywnej opieki medycznej (Frei CR i wsp., 2010).

Bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich (SSTI)

Pacjenci z ciężkimi zakażeniami, wymagającymi parenteralnego leczenia przeciwbakteryjnego, są zazwyczaj hospitalizowani w celu leczenia. Jednak w pewnych okolicznościach parenteralne podawanie antybiotyków poza szpitalem może być bezpieczne, skuteczne, wygodne dla pacjentów i korzystne z ekonomicznego punktu widzenia. Ambulatoryjną parenteralną antybiotykoterapię (outpatient parenteral antimicrobial therapy- OPAT) opracowano najpierw w USA, a następnie jej stosowanie rozszerzyło się na całym świecie w okresie ostatnich trzech dekad. Wiele różnych zakażeń kwalifikuje się do leczenia OPAT. W OPAT stosuje się leki przyjmowane raz dziennie, takie jak ceftriakson lub teikoplanina, a w ostatnim czasie środki przeciwbakteryjne takie jak ertapenem lub daptomycyna. Oceniano eksploracyjne stosowanie wyższych dawek i mniej częste podawanie istniejących leków; ważne nowe obserwacje obejmują pojawienie się leków o szerszym spektrum działania przeciwko mikroorganizmom lekoopornym, a także stosowanie leków przeciwwgrzybiczych w OPAT. Przyszłe perspektywy OPAT obejmują stosowanie nowszych leków, takich jak telawancyna, jak też leków będących w trakcie opracowywania, w tym dalbawancyny i omadacykliny. W tej pracy przeglądowej przedstawiono nowe dane, a także perspektywy na przyszłość dotyczące leków przeciwbakteryjnych stosowanych w OPAT (Török ME i wsp., 2010).

VI.2.3 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Stan, w którym dochodzi do osłabienia czynności szpiku kostnego, co prowadzi do zmniejszenia liczby erytrocytów, leukocytów oraz płytek krwi. <i>(Mielosupresja)</i>	Po stosowaniu linezolidu przez czas dłuższy niż 10–14 dni obserwowano odwracalną mielosupresję (w tym niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię i małopłytkowość). Zmniejszenie liczby płytek krwi może występować częściej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Należy monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny u tych pacjentów, jak również u osób z występującą wcześniej niedokrwistością lub małopłytkowością, a także u osób, które otrzymywały leczenie dłużej niż przez 10–14 dni lub które przyjmują jednocześnie leki mogące obniżyć poziom hemoglobiny, liczbę płytek krwi lub czynność krwinek (CTD, Moduł 2.5). Reakcja ta jest w zakresie – często tj. Częstość występowania tych działań niepożądanych nie może być określona na	Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji niepożądanych. W badaniach dotyczących „programów ostatniej szansy” zaobserwowano większą częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących linezolid przez czas dłuższy niż zalecany maksymalny okres 28 dni. Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	podstawie dostępnych danych.	zdarzeniom niepożądanym.
<p>Kwasica (zwiększona kwasowość krwi oraz innych tkanek ustroju) spowodowana kumulacją kwasu mlekowego w stopniu szybszym niż może on być metabolizowany. (<i>Kwasica mleczanowa</i>)</p>	<p>Kwasica mleczanowa jest zazwyczaj spowodowana uszkodzeniem i zaburzeniami czynności mitochondriów wątrobowych, co prowadzi do stłuszczenia mikropęcherzykowego oraz zaburzeń czynności wątroby.</p> <p>Zarówno kwasica mleczanowa po zastosowaniu linezolidu, jak i stłuszczenie mikropęcherzykowe są związane z zaburzeniami czynności mitochondriów.</p> <p>Grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej stanowią pacjenci z licznymi chorobami współistniejącymi, takimi jak sepsa, niedobór tiaminy i marskość wątroby. De Bus L i wsp., 2010, Velez JC i Janech MG, 2010.</p> <p>Po zastosowaniu linezolidu opisywano podwyższony poziom mleczanów w osoczu (0,2 mmol/l), zazwyczaj u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi, takimi jak sepsa, niedobór tiaminy i marskość wątroby. Zaburzenie to ma najczęściej charakter bezobjawowy, a tym samym prawdopodobnie jest zbyt rzadko rozpoznawane. Po przerwaniu leczenia stężenie mleczanów powraca do normy (Gould FK, 2011).</p>	<p>Kwasicę mleczanową opisywano niemal wyłącznie u pacjentów leczonych przez czas dłuższy niż zalecany okres 28 dni (De Bus L i wsp., 2010).</p> <p>Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań niepożądanych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
<p>Choroby nerwów obwodowych poza mózgiem i rdzeniem kręgowym (<i>Neuropatia obwodowa</i>) oraz uszkodzenie nerwu wzrokowego (<i>Neuropatia nerwu wzrokowego</i>)</p>	<p>U pacjentów otrzymujących leczenie dłużej niż przez 28 dni obserwowano przypadki ciężkiej neuropatii (zarówno nerwu wzrokowego, jak i nerwów obwodowych) (Vinh DC, Rubinstein E, 2009).</p> <p>Neuropatia obwodowa zazwyczaj ma postać parestezji kończyn z zachowaniem funkcji ruchowych (Gould FK, 2011).</p> <p>Ciężką neuropatię (zarówno nerwu wzrokowego, jak i nerwów obwodowych) opisywano u pacjentów otrzymujących leczenie przez czas dłuższy niż 28 dni.</p> <p>Neuropatia nerwu wzrokowego może być związana z nagłą utratą widzenia centralnego, która ulega progresji do utraty widzenia barw i ostrości wzroku.^{12,13} Choć objawy ulegają zmniejszeniu po odstawieniu</p>	<p>Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań niepożądanych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania reakcjom niepożądanym.</p> <p>Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań</p>

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>linezolidu, to jednak w niektórych przypadkach obserwowano trwałe upośledzenie funkcji (Gould FK, 2011). Wszystkim pacjentom należy zalecić, aby zgłaszali objawy zaburzeń widzenia, takie jak zmiany ostrości widzenia, zmiany widzenia barw, nieostre widzenie lub ubytek pola widzenia. W takich przypadkach zalecana jest szybka ocena ze skierowaniem do okulisty w razie potrzeby. U pacjentów przyjmujących linezolid przez czas dłuższy niż zalecany okres 28 dni należy regularnie monitorować funkcje wzrokowe (ChPL linezolidu). Proces toksycznej neuropatii nerwu wzrokowego indukowanej linezolidem może być podobny do zaburzeń łańcucha oddechowego obserwowanych w mitochondrialnych neuropatiach nerwu wzrokowego (np. dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera), choć dokładny mechanizm tego zaburzenia jest niejasny (Joshi L i wsp., 2009).</p>	niepożądanych.

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>Nadmierna aktywność serotoniny prowadzi do wystąpienia spektrum określonych objawów, w tym działań poznawczych, autonomicznych i somatycznych. (Zespół serotoninowy)</p>	<p>Linezolid jest słabym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) i może potencjalnie powodować zespół serotoninowy. Rozwój zespołu serotoninowego opisywano jako interakcję linezolidu stosowanego w połączeniu z niemal każdą kategorią leków przeciwdepresyjnych. Zespół serotoninowy zazwyczaj obejmuje konstelację objawów neurologicznych i psychiatrycznych. Objawy zwykle zmniejszają się po odstawieniu predysponujących leków oraz po zastosowaniu leczenia wspomagającego, ponieważ nie określono swoistego, opartego na dowodach leczenia tego zespołu. Mechanizm patofizjologiczny zespołu serotoninowego nie obejmuje idiosynkratycznych, idiopatycznych ani farmakokinetycznych reakcji na lek, lecz uważa się, że jest to przewidywalna i możliwa do uniknięcia konsekwencja farmakodynamiczna nadmiernego działania o charakterze agonistycznym wobec układu serotoninowego w OUN oraz obwodowych receptorów serotonergicznych (Samartzis L i wsp. 2013).</p>	<p>Lekarze powinni unikać stosowania linezolidu u pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne ze względu na możliwość indukowania zespołu serotoninowego. Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
<p>Stan, w którym dochodzi do szybkiego i powtarzającego się skurczu obniżenia napięcia mięśni organizmu, co powoduje niekontrolowane drżenie ciała. (Drgawki)</p>	<p>Opisywano występowanie drgawek u pacjentów leczonych linezolidem. W większości tych przypadków występowały drgawki w wywiadzie bądź czynniki ryzyka ich wystąpienia (ChPL linezolidu). W badaniu przeprowadzonym przez Nechifora M i wsp., wśród 197 pacjentów hospitalizowanych leczonych linezolidem, przy medianie dawki 0,6 g dwa razy na dobę (w 64,97% przypadków doustnie, w 35,02% dożylnie), przy medianie czasu trwania leczenia 10,82 ± 3,58 dnia, odnotowano tylko 1 przypadek drgawek (0,39%), w którym zastosowano leczenie przeciwdrgawkowe (Nechifor M i wsp., 2009).</p>	<p>Pacjentom należy zalecić, aby poinformowali oni swojego lekarza o występowaniu drgawek w przeszłości. Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Stan, w którym mitochondria komórek organizmu ulegają uszkodzeniu lub ich liczba istotnie się zmniejsza (<i>Toksyczność mitochondrialna</i>)	Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W wyniku tego zahamowania mogą wystąpić zdarzenia niepożądane takie jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (zarówno nerwu wzrokowego, jak i nerwów obwodowych); zdarzenia te występują częściej w przypadku stosowania leku przez czas dłuższy niż 28 dni. (ChPL linezolidu, De Bus L i wsp., 2010).	Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Dostępne informacje
Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupie pacjentów z zakażeniami związanymi z założonym cewnikiem (cienka rurka do infuzji dożylnych), zwłaszcza wywołanymi przez bakterie Gram-ujemne (jedna z dwóch grup bakterii).	W prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z udziałem ciężko chorych pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem donaczyniowym zaobserwowano zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów którzy otrzymywali leczenie linezolidem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wankomycynę/dikloksacylinę/oksacylinę [78/363 (21,5%) w porównaniu z 58/363 (16,0%)]. Głównym czynnikiem wpływającym na śmiertelność był Gram-ujemny status zakażenia podczas oceny wyjściowej. Wskaźniki śmiertelności były podobne w przypadku zakażeń wywołanych wyłącznie przez mikroorganizmy Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96; 95% przedział ufności: 0,58–1,59), lecz były istotnie wyższe ($p = 0,0162$) w grupie linezolidu u pacjentów zakażonych jakimkolwiek innym patogenem lub bez wykrycia patogenu podczas oceny wyjściowej (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38–4,46). Największy brak równowagi miał miejsce w czasie leczenia oraz w okresie 7 dni po odstawieniu leku badanego. W grupie linezolidu większa liczba pacjentów nabyła zakażenie patogenami Gram-ujemnymi w trakcie badania oraz zmarła z powodu zakażenia wywołanego przez patogeny Gram-ujemne oraz zakażenia wywołane przez wiele drobnoustrojów. Dlatego w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich u pacjentów ze stwierdzonym lub możliwym jednoczesnym zakażeniem mikroorganizmami Gram-ujemnymi linezolid należy stosować tylko wówczas, gdy nie są dostępne alternatywne opcje leczenia. W takich okolicznościach należy jednocześnie rozpocząć leczenie przeciwko mikroorganizmom Gram-ujemnym. (ChPL linezolidu).

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie długoterminowe	Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności linezolidu podczas stosowania tego leku przez okres dłuższy niż 28 dni.
Ciąża i karmienie piersią	Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach sugerują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Dlatego nie należy stosować linezolidu w okresie ciąży i karmienia piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, tj. tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają teoretyczne ryzyko.

Podsumowanie działań przedstawionych w niniejszym planie zarządzania ryzykiem dotyczy produktów firmy Polpharma Linezolid Polpharma 600 mg tabletki powlekane i Linezolid Polpharma 2 mg/ml roztwór do infuzji, wskazanych do stosowania w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie, które wykazują oporność na kilka innych antybiotyków.

Te wnioski rejestracyjne dotyczące linezolidu w postaci tabletek 600 mg oraz roztworu do infuzji 2 mg/ml przedłożono zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE art. 10(1)(a)(i) z krzyżowym odwołaniem się do nieklinicznych oraz klinicznych danych potwierdzających zarejestrowany w Europie preparat produktu referencyjnego: Zyvox® 600 mg tabletki powlekane oraz Zyvox® 2 mg/ml, roztwór do infuzji, zarejestrowane przez firmę Pfizer Inc.

Produkty referencyjne linezolidu Zyvox® 600 mg, tabletki powlekane oraz Zyvox® 2 mg/ml, roztwór do infuzji są dopuszczone do obrotu we Wspólnocie Europejskiej od dnia 5 stycznia 2001 roku (Wielka Brytania, numery pozwolenia odpowiednio: PL PL 00032/0261 i 00032/0259). W tak długim okresie poddano szczegółowej ocenie wszystkie aspekty stosowania linezolidu w praktyce medycznej, w tym w różnych populacjach oraz wskazaniach. Pozwoliło to również na zgromadzenie bardzo obszernej wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa tej substancji.

W przypadku produktów leczniczych Linezolid Polpharma 600 mg tabletki powlekane i Linezolid Polpharma 2 mg/ml roztwór do infuzji stosuje się rutynowe działania służące ograniczeniu ryzyka. Dotyczą one: zapewnienia odpowiednich informacji dla personelu medycznego poprzez informacje o produkcie (charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta), a także określenie kategorii dostępności tego produktu jako leku wydawanego wyłącznie z przepisu lekarza.

Firma Polpharma nie planuje modyfikowania rutynowych metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa wymienionych w niniejszym dokumencie (ważne zidentyfikowane zagrożenia, ważne potencjalne zagrożenia).

Wszystkie wspomniane powyżej kwestie dotyczące bezpieczeństwa będą oceniane na podstawie danych z pierwszego i kolejnych raportów PSUR. W przypadku gdy ta ocena lub proces wykrywania sygnałów wykaże jakiegokolwiek niepokojące sygnały, władze rejestracyjne zostaną o tym w odpowiedni sposób powiadomione i opracowana zostanie uaktualniona wersja RMP, jak też zostaną zaproponowane dodatkowe działania mające na celu ograniczenie zagrożeń.

Firma Polpharma wdrożyła odpowiedni system zarządzania sygnałami, który zapewnia, że wszystkie działania związane z tym systemem funkcjonują prawidłowo i skutecznie. Role, obowiązki i wymagane zadania są standaryzowane i wykonywane przez doświadczonych pracowników działu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, mających odpowiednią wiedzę. System zarządzania sygnałami funkcjonuje w oparciu o zasady zarządzania jakością. System zapewnienia jakości i kontroli jakości

jest zgodny ze standardami dla systemów jakości i stale funkcjonuje. System ten stosuje się do wszystkich procesów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym także procesu zarządzania sygnałami.

VI.2.4 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Firma Polpharma stwierdza, że preparaty Linezolid Polpharma 600 mg tabletki powlekane i Linezolid Polpharma 2 mg/ml roztwór do infuzji, dla których przedłożono wnioski rejestracyjne, charakteryzują się dobrze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym w okresie wielu lat gromadzenia doświadczeń porejestracyjnych. W przypadku tych produktów stosuje się rutynowe działania służące ograniczeniu ryzyka.

Obecnie nie określono celów dotyczących planowania dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku ze zidentyfikowanymi zagrożeniami: ważne zidentyfikowane zagrożenia, ważne potencjalne zagrożenia. Firma Polpharma obecnie nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.5 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeżeli dotyczy)

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych Linezolid Polpharma 600 mg tabletki powlekane i Linezolid Polpharma 2 mg/ml roztwór do infuzji, firma Polpharma będzie uważnie monitorowała wszelkie zagrożenia dla bezpieczeństwa za pomocą narzędzi dostępnych w systemie rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Firma Polpharma złożyła wniosek o rejestrację tylko jednego stężenia linezolidu, tj. 2 mg/ml w przypadku roztworu oraz 600 mg w przypadku tabletek. Polpharma obecnie nie planuje rozszerzania linii tych produktów o preparaty zawierające inną dawkę linezolidu.

Polpharma nie zamierza dalej rozwijać tych produktów leczniczych, w związku z czym pominięto plan badań porejestracyjnych.

VI.2.6 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Table 1. Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem wprowadzone w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVDRMP-LIN-00-00-EN	07 listopada 2012 r.		Wprowadzenie wstępnego planu zarządzania ryzykiem (RMP)
PHVDRMP-LIN-00-01-EN	08 kwietnia 2013 r.	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</p> <p>Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego</p> <p>Neuropatia obwodowa</p>	Następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa wymienione w poprzedniej wersji planu zarządzania ryzykiem zostały zmienione w celu zachowania zgodności z informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa przedstawionymi w Planie Zarządzania Ryzykiem dla referencyjnego produktu linezolidu ZYVOX® 2 mg/ml, roztwór do infuzji (podmiot odpowiedzialny =

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		Neuropatia nerwu wzrokowego Drgawki Zespół serotoninowy Zaburzenia pęcherzowe, między innymi opisywane jako zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczyńnioruchowy Kwasica mleczanowa (>2 mmol/l) Zaburzenia czynności wątroby: zastój żółci, zwiększenie aktywności AST, ALT, fosfatazy alkalicznej Reakcje nadwrażliwości na substancję czynną – linezolid lub substancje pomocnicze. <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Śródmiąższowe zapalenie nerek Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe Zaburzenia płodności Stosowanie niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w populacji pediatrycznej <u>Ważne brakujące informacje</u> Bezpieczeństwo linezolidu u kobiet w ciąży Bezpieczeństwo linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby Bezpieczeństwo linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek Bezpieczeństwo linezolidu u pacjentów podczas długotrwałego stosowania (dłużej niż 28 dni) Bezpieczeństwo i skuteczność bimatoprostu w populacji pediatrycznej	Pfizer B.V.), wersja 6.0 z czerwca 2011 roku: <u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Zahamowanie czynności szpiku kostnego Kwasica mleczanowa Neuropatia obwodowa Neuropatia nerwu wzrokowego Zespół serotoninowy Podwyższone ciśnienie krwi (możliwość hamowania monoaminooksydazy) Drgawki Toksyczność mitochondrialna <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem, zwłaszcza wywołanymi przez mikroorganizmy Gram-ujemne. Aktualną wersję planu zarządzania ryzykiem opracowano na podstawie szablonu zawartego w „Wytocznych w sprawie formatu planu zarządzania ryzykiem (RMP) w UE dla leków generycznych” (EMA717051/2012), opublikowanym w dniu 8 listopada 2012 roku.
PHVDRMP-	05 grudnia	<u>Istotne zidentyfikowane</u>	Dodano nowy produkt Linezolid

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
LIN-00-02-EN	2013 r.	<p><u>zagrożenia</u></p> <p>Mielosupresja, Kwasica mleczanowa, Neuropatia obwodowa, Neuropatia nerwu wzrokowego, Zespół serotoninowy, Podwyższone ciśnienie krwi (możliwość hamowania monoaminooksydazy), Drgawki, Toksyczność mitochondrialna.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem (CRI), zwłaszcza wywołanymi przez mikroorganizmy Gram-ujemne.</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Nie zidentyfikowano obecnie w sposób spójny żadnych tego typu informacji.</p>	<p>Polpharma 600 mg tabletki powlekane.</p> <p>Opracowano RMP zgodnie z nowym formatem EMA opublikowanym w: „Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU” („Wytyczne dotyczące formatu planu zarządzania ryzykiem (RMP) w UE”) (EMA/465932/2013 ver. 1, 25.07.20013).</p>
PHVDRMP-LIN-00-03-EN	07 sierpnia 2014 r.	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia</u></p> <p>Mielosupresja, Kwasica mleczanowa, Neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego, Zespół serotoninowy, Drgawki, Toksyczność mitochondrialna.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem (CRI), zwłaszcza</p>	<p>Plan zarządzania ryzykiem uaktualniono zgodnie z uwagami wprowadzonymi we wstępnym raporcie z oceny RMS z okresu 70 dni zgodnie z procedurą dopuszczenia do obrotu: NL/H/3124/01/DC.</p> <p>Kwestie związane z bezpieczeństwem uaktualniono zgodnie z podsumowaniem kwestii dotyczących bezpieczeństwa produktu referencyjnego, czyli usunięto podwyższenie ciśnienia krwi (możliwość hamowania monoaminooksydazy) z ważnych zidentyfikowanych zagrożeń. Ponadto do brakujących informacji dodano stosowanie długoterminowe oraz ciążę i laktację.</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		wywołanymi przez mikroorganizmy Gram-ujemne. <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie długoterminowe Cięża i laktacja.	Przedstawiono plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Działania dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla każdej kwestii związanej z bezpieczeństwem uwzględniono w RMP.