

## **Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**

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

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

##### Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) jest jedną z najczęstszych chorób zakaźnych i główną przyczyną umieralności i chorobowości na świecie.

Typowe czynniki chorobotwórcze, które wywołują tę chorobę to bakterie: *Streptococcus pneumoniae* (wrażliwe i odporne na penicylinę), *Haemophilus influenzae* (wrażliwe i odporne na ampicylinę) i *Moraxella catarrhalis* (wszystkie szczepy odporne na penicylinę). Te 3 drobnoustroje odpowiadają za około 85% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc [1].

PZP zazwyczaj rozwija się na drodze wziewnej lub poprzez aspirację drobnoustrojów do segmentu lub płata płuca.

Rzadziej, PZP wynika z wtórnej bakteriemii z odległego źródła, jak na przykład zakażenie dróg moczowych i/lub bakteriemia wywołane *Escherichia coli*.

Zachłystowe zapalenie płuc jest jedynym rodzajem PZP, które wywoływane jest przez wiele czynników chorobotwórczych (np. tlenowe/beztlenowe drobnoustroje z jamy ustnej).

Ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc rozwija się u pacjentów z chorobami serca lub płuc, o upośledzonej funkcji śledziony i/lub gdy patogen chorobotwórczy jest wyjątkowo zjadliwy. Ciężka postać PZP może rozwinąć się nawet u młodych i/lub zdrowych pacjentów w przypadku, gdy patogen chorobotwórczy jest wystarczająco zjadliwy.

Roczna liczba przypadków wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc jest trudna do oszacowania. Na podstawie wyników badania, w którym przez okres 3 lat monitorowano 46 237 pacjentów w podeszłym wieku, określono, że częstość występowania tej choroby wśród osób w wieku od 65 do 69 lat to 18,2 przypadków na 1000 osobo-lat. Wśród pacjentów w wieku powyżej 85 lat współczynnik ten wyniósł 52,3 przypadki na 1000 osobo-lat. Na podstawie tych danych oszacowano, że rocznie 1 na 20 osób w wieku powyżej 85 lat choruje na pozaszpitalne zapalenie płuc. Oszacowano również, że w Stanach Zjednoczonych w danym roku na PZP choruje około 915 900 osób w podeszłym wieku [2, 3, 4].

##### Szpitalne zapalenie płuc

Szpitalne zapalenie płuc jest drugim najczęściej spotykanym na świecie szpitalnym zakażeniem bakteryjnym (najczęściej występuje zakażenie układu moczowego) i stanowi 15 - 20% wszystkich zakażeń [5, 6, 7]. Szpitalne zapalenie płuc jest jedną z najczęściej stawianych diagnoz na oddziałach intensywnej opieki medycznej i występuje powszechnie u pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej. Szpitalne zapalenie płuc występuje również u pacjentów przebywających na ogólnych oddziałach szpitalnych, u których nie prowadzono wentylacji mechanicznej.

Wśród zakażeń szpitalnych, zapalenie płuc jest najczęściej spotykaną przyczyną zgonów i główną przyczyną zgonów na oddziałach intensywnej opieki medycznej [5,7].

Występowanie szpitalnego zapalenia płuc nie jest zależne od rasy i płci. Rozwija się ono najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku, jednak może wystąpić w każdej grupie wiekowej.

Rozwój szpitalnego zapalenia płuc wiąże się z brakiem równowagi między mechanizmami obronnymi gospodarza i zdolnością drobnoustrojów do kolonizacji, a następnie zaatakowania dolnych dróg oddechowych.

Ponieważ tlenowe pałeczki Gram-ujemne są głównymi patogenami odpowiedzialnymi za wywołanie zapalenia płuc, patofizjologia tej choroby wiąże się ze szkodliwym wpływem tych drobnoustrojów na zaatakowaną tkankę płucną.

Bakterie tlenowe Gram-ujemne można podzielić na 2 kategorie. Pierwsza z nich obejmuje drobnoustroje, które wywołują martwicze zapalenia płuc przebiegające z szybką kawitacją, tworzeniem się ropni, zajęciem naczyń krwionośnych i krwawieniem (np. *Pseudomonas aeruginosa*)

## **Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji** **Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

[8]. Druga kategoria obejmuje wszystkie pozostałe drobnoustroje Gram-ujemne, które wywołują szpitalne zapalenie płuc, ale nie powodują martwicy.

Najczęstszą przyczyną szpitalnego zapalenia płuc są następujące bakterie:

- *P. aeruginosa*,
- *Klebsiella sp.*,
- *Escherichia coli*,
- *Acinetobacter sp.*,
- *Staphylococcus aureus* (głównie *S. aureus* oporny na metycylinę [MRSA]) [9],
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Haemophilus influenzae*.

Szczepy *Acinetobacter* często kolonizują wydzieliny dróg oddechowych pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Należy zachować ostrożność interpretując dane dotyczące kultur bakteryjnych.

We wczesnym etapie szpitalnego zapalenia płuc należy wziąć pod uwagę bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Szczepy te wywołują do 9% przypadków zapalenia płuc u pacjentów w podeszłym wieku, przebywających w domach opieki. We wczesnym etapie szpitalnego zapalenia płuc należy również uwzględnić pałeczki *Haemophilus influenzae*.

Żołądek jest głównym rezerwuarem pałeczek Gram-ujemnych, które mogą wstępować i kolonizować układ oddechowy. Wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego wykazały, że pacjenci, którzy stosowali leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, byli bardziej narażeni na rozwój szpitalnego zapalenia płuc w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosowali tych leków (5% do 2%). Ponadto, wykazano, że ryzyko wystąpienia zapalenia płuc znacznie wzrasta u pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej. Zależności tej nie wykazano w przypadku stosowania antagonistów receptora H<sub>2</sub> [10].

### Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich są głównie wywoływane przez bakterie Gram-dodatnie takie jak *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA) jest głównym patogenem odpowiedzialnym za wywoływanie tych zakażeń.

Na podstawie *Guidance for Industry* (FDA 1998) zakażenia skóry można podzielić na dwie kategorie: niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących występowania w populacji ogólnej powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. Jednak wiadomo, że są one trzecim najczęściej leczonym typem zakażeń w szpitalu (po zakażeniach dolnych dróg oddechowych i układu moczowo-płciowego). Koszt leczenia zakażeń skóry i tkanek miękkich stanowi prawie 20% całkowitych wydatków szpitala na antybiotyki (po zakażeniach dolnych dróg oddechowych).

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich najczęściej wywoływane są przez bakterie Gram-dodatnie, głównie *Staphylococcus aureus*. Dodatkowo, za ciężkie postaci tych zakażeń odpowiedzialne mogą być bakterie Gram-ujemne oraz inne drobnoustroje.

W ciągu ostatniej dekady znacznie wzrosła oporność bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych na antybiotyki. Około 60% szczepów *S. aureus* występujących w środowisku szpitalnym wykazuje oporność na metycylinę. Coraz częściej oporność ta występuje również w środowisku pozaszpitalnym [11].

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

*Szpitalne zapalenie płuc*

*Pozaszpitalne zapalenie płuc*

Linezolid Kabi jest wskazany do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, w których znanym lub podejrzanym czynnikiem chorobotwórczym są bakterie Gram-dodatnie. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Linezolid Kabi, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych lub dane o występowaniu oporności na leki przeciwbakteryjne, stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie (informacje o poszczególnych drobnoustrojach - patrz punkt 5.1 charakterystyki produktu leczniczego - ChPL).

Linezolid nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne.

W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne należy jednocześnie zastosować odpowiednie leczenie przeciwko tym bakteriom.

*Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich*

Linezolid Kabi jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, **wyłącznie** wtedy, gdy wyniki badań mikrobiologicznych wykazały, że zakażenie zostało wywołane przez wrażliwe bakterie Gram-dodatnie.

Linezolid Kabi nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-ujemne.

Linezolid Kabi może być stosowany u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem drobnoustrojami Gram-ujemnymi, wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.4 charakterystyki produktu leczniczego). W takim przypadku koniecznie należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym.

Leczenie produktem leczniczym Linezolid Kabi należy rozpoczynać wyłącznie w warunkach szpitalnych, po konsultacji z odpowiednim specjalistą, np. mikrobiologiem lub specjalistą chorób zakaźnych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

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

Nie dotyczy.

**VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>		
Nadwrażliwość/Anafilaksja	Częstość występowania jest nieznana.	Ograniczone, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Pacjenci stosujący inhibitory monoaminoooksydazy (np. fenzylina, izokarboksazyd, selegilina, moklobemid)	Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminoooksydazy (IMAO), jednak w dawkach stosowanych w leczeniu przeciwbakteryjnym nie działa przeciwdepresyjnie. Istnieją tylko ograniczone dane, pochodzące z badań nad interakcjami produktów leczniczych i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów z innymi chorobami i (lub) przyjmujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą hamować MAO.	Tak, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Linezolid Kabi u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminoooksydazy ani w ciągu 2 tygodni od zakończenia stosowania dowolnego produktu leczniczego z tej grupy, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrola pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4 ChPL).
Pacjenci z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy	W trakcie stosowania linezolidu może wystąpić nadciśnienie tętnicze, dlatego linezolid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z chorobami predysponującymi do wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (nielezione nadciśnienie tętnicze, guz chromochłonny nadnerczy, rakowiaki, nadczynność tarczycy).	Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy.
Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi (np. depresją dwubiegunową, zaburzeniami schizoafektywnymi, ostrymi stanami dezorientacji)	Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w związku ze stosowaniem produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym.	Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (np. depresją dwubiegunową, zaburzeniami schizoafektywnymi, ostrymi stanami dezorientacji).
Pacjenci przyjmujący inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trópierscieniowe leki przeciwdepresyjne, agonistów receptorów serotoninowych 5-HT1 (tryptany)	Podczas stosowania linezolidu z lekami serotoninergicznymi w praktyce klinicznej, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego.	Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, agonistów receptorów serotoninowych 5-HT1 (tryptany). Dlatego, postępowanie z pacjentami, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie linezolidu i leków serotoninergicznymi zostało opisane w punkcie 4.4 ChPL.

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<p>Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina)</p>	<p>Wykazano, że u zdrowych ochotników linezolid nasila wzrost ciśnienia tętniczego krwi spowodowany przez pseudoefedrynę i chlorowodorek fenylopropanolaminy. Jednoczesne stosowanie linezolidu i pseudoefedryny lub fenylopropanolaminy powodowało zwiększenie ciśnienia skurczowego o 30-40 mmHg, w porównaniu do zwiększenia o 11-15 mmHg, gdy zastosowano sam linezolid, o 14-18 mmHg, gdy zastosowano samą pseudoefedrynę lub fenylopropanolaminę i o 8-11 mmHg, gdy zastosowano placebo. Nie wykonano podobnych badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p>	<p>Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o bezpośrednim lub pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (w tym leki rozszerzające oskrzela, pseudoefedryna i fenylopropanolamina).</p>
<p>Pacjenci przyjmujący leki wazopresyjne (np. epinefryna, norepinefryna)</p>	<p>Podczas stosowania linezolidu może wystąpić nadciśnienie tętnicze, dlatego synergistyczna interakcja z lekami wazopresyjnymi może prowadzić do wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.</p>	<p>Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów przyjmujących leki wazopresyjne (np. epinefryna, norepinefryna). Zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki leków wazopresyjnych, w tym leków działających na receptory dopaminergiczne, podczas ich jednoczesnego stosowania z linezolidem.</p>
<p>Pacjenci przyjmujący leki dopaminergiczne (np. dopamina, dobutamina)</p>	<p>Podczas stosowania linezolidu może wystąpić nadciśnienie tętnicze, dlatego synergistyczna interakcja z lekami wazopresyjnymi, w tym lekami działającymi na receptory dopaminergiczne może prowadzić do wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.</p>	<p>Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów przyjmujących leki dopaminergiczne (np. dopamina, dobutamina). Zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki leków wazopresyjnych, w tym leków działających na receptory dopaminergiczne, podczas ich jednoczesnego stosowania z linezolidem.</p>
<p>Pacjenci przyjmujący petydynę lub buspiron</p>	<p>W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego w związku z jednoczesnym stosowaniem linezolidu z buspironem [12, 13] lub petydyną (meperydyną) [14, 15].</p>	<p>Tak, Linezolid Kabi jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów przyjmujących petydynę lub buspiron.</p>

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Zahamowanie czynności szpiku (w tym niedokrwistość, leukopenia, pancytopenia i trombocytopenia)	Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W wyniku tego, w związku z kwasimą mleczanową może wystąpić niedokrwistość. Objawy te występują częściej, jeśli produkt leczniczy stosuje się dłużej niż przez 28 dni. Brak danych dotyczących mechanizmu zahamowania czynności szpiku.	Tak, należy ściśle kontrolować liczbę krwinek u pacjentów z występującą wcześniej niedokrwistością, granulocytopenią lub trombocytopenią; u pacjentów, którzy przyjmują równocześnie leki mogące zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub wpływać na liczbę, lub czynność płytek krwi; u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek; u pacjentów, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż 10-14 dni. Jeśli podczas leczenia linezolidem wystąpi znaczne zahamowanie czynności szpiku, produkt leczniczy należy odstawić, chyba że podawanie produktu leczniczego jest absolutnie konieczne. Należy wówczas szczególnie uważnie kontrolować parametry morfologii krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Ponadto u pacjentów otrzymujących linezolid zaleca się <u>co tydzień</u> kontrolować obraz krwi obwodowej (z oznaczeniem stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi i liczby leukocytów z rozmazem), bez względu na początkowy obraz morfologii krwi. Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni (patrz punkt 4.4 ChPL).

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<p>Zmienna umieralność w badaniu klinicznym u pacjentów z wywołanymi przez bakterie Gram-dodatnie zakażeniami krwi związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych</p>	<p>W otwartym badaniu klinicznym u przyjmujących linezolid ciężko chorych pacjentów z zakażeniami związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych, obserwowano większą umieralność niż wśród pacjentów leczonych wankomycyną, dikloksacyliną lub oksacyliną [78/363 (21,5%) do 58/363 (16,0%)]. Głównym czynnikiem wpływającym na umieralność było występowanie zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi na początku leczenia. Współczynniki umieralności były podobne u pacjentów z zakażeniem wywołanym wyłącznie przez bakterie Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96; 95% przedział ufności: 0,58-1,59), ale były istotnie większe (<math>p=0,0162</math>) w grupie pacjentów stosujących linezolid z dowolnym innym patogenem lub brakiem patogenu na początku leczenia (iloraz szans 2,48; 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największa rozbieżność występowała w trakcie leczenia i w ciągu 7 dni po jego zakończeniu. Podczas badania więcej pacjentów w grupie stosującej linezolid nabyło zakażenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi i zmarło na skutek zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne oraz zakażeń mieszanych.</p>	<p>Ograniczone, dlatego w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid może być stosowany u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi, wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia (patrz punkt 4.1 ChPL). W takich przypadkach konieczne należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.</p>

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<p>Biegunka związana z antybiotykami oraz zapalenie jelita grubego</p>	<p>Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, notowano występowanie związanej z przyjmowaniem antybiotyku biegunki oraz zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego oraz biegunki związanej z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>Ograniczone, podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, notowano występowanie związanej z przyjmowaniem antybiotyku biegunki oraz zapalenia jelit, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego oraz biegunki związanej z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>. Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia jelita zakończonych zgonem. Dlatego ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których w trakcie leczenia lub po podaniu linezolidu wystąpiła ostra biegunka. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że biegunka lub zapalenie jelita są związane ze stosowaniem antybiotyku, zaleca się przerwanie stosowania leku przeciwbakteryjnego, w tym linezolidu, oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. W takiej sytuacji niewskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.</p>
<p>Kwasica mleczanowa</p>	<p>Podczas stosowania linezolidu występowały przypadki kwasicy mleczanowej. Częstość występowania jest nieznana.</p> <p>Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych, w wyniku czego mogą wystąpić przypadki kwasicy metabolicznej. Objawy te występują częściej, jeśli produkt leczniczy stosuje się dłużej niż przez 28 dni.</p>	<p>Ograniczone, u pacjentów, u których podczas stosowania linezolidu rozwiną się oznaki i objawy kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, małe stężenie wodorowęglanów lub hiperwentylacja, konieczna jest natychmiastowa interwencja medyczna. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.</p> <p>Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni (patrz punkt 4.4 ChPL).</p>

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Zaburzenia czynności mitochondriów	Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych, w wyniku czego mogą wystąpić takie objawy niepożądane jak kwasica metaboliczna, niedokrwistość oraz neuropatia (nerwu wzrokowego lub obwodowa). Objawy te występują częściej, jeśli produkt leczniczy stosuje się dłużej niż przez 28 dni.	Ograniczone, jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, niedokrwistość oraz neuropatia, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.  Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni (patrz punkt 4.4 ChPL).
Zespół serotoninowy	W spontanicznych zgłoszeniach odnotowano występowanie zespołu serotoninowego, związanego z jednoczesnym podaniem linezolidu i produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, w tym leków przeciwdepresyjnych będących selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Częstość występowania jest nieznana.	Tak, jednoczesne podawanie linezolidu z lekami serotoninergicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL), z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wówczas dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego, takie jak: zaburzenia czynności poznawczych, bardzo wysoka gorączka, hiperrefleksja oraz brak koordynacji ruchów. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych, lekarz powinien rozważyć przerwanie podawania jednego albo obu produktów leczniczych. Po zaprzestaniu podawania leków serotoninergicznych mogą wystąpić objawy odstawienia.
Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego/zapalenie nerwu wzrokowego (niewyraźne widzenie, utrata widzenia, zmiany ostrości widzenia, zmiana widzenia kolorów, zmiana pola widzenia)	Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych, w wyniku czego może wystąpić neuropatia (obwodowa i nerwu wzrokowego). U pacjentów leczonych linezolidem odnotowano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej, neuropatii nerwu wzrokowego i zapalenia nerwu wzrokowego, czasem postępujące do utraty wzroku. Doniesienia te dotyczyły przede wszystkim pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni. Częstość występowania jest nieznana.  Zwiększone ryzyko neuropatii podczas podawania linezolidu może wystąpić u pacjentów stosujących obecnie lub niedawno leki przeciwgruźlicze.	Ograniczone, dlatego należy poinformować każdego pacjenta, aby zgłaszał objawy pogorszenia widzenia, takie jak zmiana ostrości widzenia, zmiana widzenia barwnego, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. W takich przypadkach zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeżeli pacjent stosuje linezolid przez okres dłuższy niż maksymalnie zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku.  Jeśli wystąpi neuropatia obwodowa lub neuropatia nerwu wzrokowego, możliwość kontynuacji leczenia linezolidem należy uzależnić od potencjalnego ryzyka.

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Drgawki	U pacjentów leczonych linezolidem notowano występowanie drgawek. W większości tych przypadków stwierdzono występowanie napadów drgawek w przeszłości lub czynniki ryzyka sprzyjające występowaniu drgawek.	Ograniczone, należy poinformować pacjentów, aby powiedzieli lekarzowi, czy w przeszłości występowały u nich drgawki.
Spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę	Nie zaobserwowano istotnego zwiększenia ciśnienia u pacjentów otrzymujących linezolid i tyraminę w dawce mniejszej niż 100 mg. Świadczy to o tym, że należy jedynie unikać spożywania nadmiernych ilości pokarmów i napojów o dużej zawartości tyraminy (np. dojrzałych serów, wyciągów z drożdży, niedestylowanych napojów alkoholowych i produktów uzyskiwanych z fermentacji nasion soi, takich jak sos sojowy).	Tak, należy poinformować pacjenta, że podczas stosowania linezolidu konieczne jest ograniczenie spożywania pokarmów bogatych w tyraminę (patrz punkt 4.5 ChPL).
Nadkażenia (kandydoza, zapalenie jelita grubego związane z przyjmowaniem antybiotyku)	W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu stosowania linezolidu na prawidłową florę bakteryjną. Stosowanie antybiotyków może niekiedy powodować nadmierne namnożenie drobnoustrojów niewrażliwych. Na przykład w czasie badania klinicznego u około 3% pacjentów przyjmujących zalecane dawki linezolidu, wystąpiła kandydoza zależna od produktu leczniczego.	Ograniczone, jeżeli w trakcie stosowania linezolidu dojdzie do nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.
Substancje pomocnicze (glukoza/sód) mogą powodować wystąpienie hiperglikemii i/lub hipernatremii	1 ml roztworu zawiera 45,7 mg glukozy (tj. 13,7 g w 300 ml roztworu). Zawartość glukozy należy uwzględnić u pacjentów z cukrzycą lub z innymi stanami związanymi z nietolerancją glukozy. 1 ml roztworu zawiera również 0,38 mg sodu (tj. 114 mg w 300 ml roztworu). Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.	Tak, poprzez kontrolę parametrów morfologii krwi.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Podczas leczenia linezolidem mogą wystąpić zawroty głowy lub objawy zaburzenia widzenia.	Tak, należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas leczenia linezolidem zawrotów głowy lub objawów zaburzeń widzenia (jak opisano w punktach 4.4 i 4.8 ChPL) i doradzić, aby nie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią te objawy.

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego (eozynofilia, niedokrwistość syderoblastyczna)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Ograniczone, wczesne wykrycie przez kontrolę parametrów morfologii krwi.
Hiponatremia	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Ograniczone, wczesne wykrycie przez kontrolę parametrów morfologii krwi.
Zaburzenia psychiczne (bezsenna)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zaburzenia smaku - metaliczny posmak, zawroty głowy, hipoastezja, parestezje, neuropatia obwodowa)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Ograniczone, jeśli wystąpią zaburzenia układu nerwowego takie jak neuropatia, przed kontynuacją leczenia należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.
Zaburzenia ucha i błędnika (szumy uszne)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia serca (zaburzenia rytmu serca, tachykardia)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, przemijające, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, napady niedokrwienne)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, niestrawność, zapalenie języka, luźne stolce, zapalenie błony śluzowej żołądka, przebarwienia i zmiany w obrębie języka, powierzchniowa zmiana zabarwienia zębów)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby; zwiększona aktywność AspAT, AlAT oraz fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Ograniczone, wczesne wykrycie przez kontrolę parametrów morfologii krwi.

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (pokrzywka, zapalenie skóry, obfite pocenie się, świąd, wysypka, pęcherzowe choroby skóry, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczynioruchowy, łysienie).	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, wielomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Ograniczone, wczesne wykrycie przez kontrolę parametrów morfologii krwi.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (dolegliwości dotyczące pochwy i sromu)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (dreszcze, uczucie zmęczenia, gorączka, ból w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone pragnienie, ból umiejscowiony)	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Nie.
<p>Badania diagnostyczne</p> <p><u>Chemia:</u>  zwiększenie aktywności LDH, kinazy kreatynowej, lipazy, amylazy lub stężenia glukozy po posiłku, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, albumin, sodu lub wapnia, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia potasu lub wodorowęglanów, zwiększenie stężenia sodu lub wapnia, zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia chlorków.</p> <p><u>Hematologia:</u>  zwiększenie liczby neutrofilii lub eozynofili, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu lub liczby krwinek czerwonych, zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek albo liczby krwinek białych, zwiększenie liczby retikulocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.</p>	Informacja o częstotliwości występowania znajduje się w punkcie 4.8 ChPL.	Ograniczone, wczesne wykrycie przez kontrolę parametrów morfologii krwi.

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<b>Ważne potencjalne ryzyka</b>		
<p>Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny (CLCr) &lt;30 ml/min)</p>	<p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego. W związku z nieustalonym znaczeniem klinicznym zwiększonego narażenia (do 10-krotnego) na oddziaływanie dwóch głównych metabolitów linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.</p> <p>Ponieważ około 30% dawki linezolidu zostaje usunięte z organizmu w ciągu 3-godzinnej hemodializy, u pacjentów dializowanych produkt leczniczy należy podawać po dializach. Hemodializa prowadzi do częściowego usunięcia z organizmu podstawowych metabolitów linezolidu, jednak ich stężenia są nadal znacznie wyższe po dializach niż obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek.</p> <p>Do chwili obecnej brak danych dotyczących stosowania linezolidu u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD) lub innemu niż hemodializa leczeniu niewydolności nerek.</p>	<p>Tak, Linezolid Kabi należy stosować u tych pacjentów szczególnie ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p>
<p>Pacjenci z niewydolnością wątroby</p>	<p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego, chociaż dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne</p>	<p>Tak, zaleca się, aby linezolid stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p>
<p>Zaburzenia płodności</p>	<p>Stosowanie linezolidu prowadziło do przemijającego zmniejszenia płodności i indukowało nieprawidłową morfologię plemników u dorosłych samców szczurów narażonych na działanie linezolidu w stopniu podobnym do występującego u ludzi. Brak danych dotyczących oddziaływania linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi (patrz punkt 5.3).</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>Interakcja z ryfampicyną</p>	<p>Wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę linezolidu został oceniony w badaniu z udziałem ochotników, 16 zdrowych mężczyzn, którym podawano 600 mg linezolidu 2 razy na dobę</p>	<p>Nie dotyczy.</p>

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

	<p>przez 2,5 dnia lub linezolid wraz z 600 mg ryfampicyny podawanej raz na dobę przez 8 dni. Ryfampicyna zmniejszyła <math>C_{max}</math> oraz AUC linezolidu odpowiednio o średnio 21% [90% CI, 15, 27] i średnio 32% [90% CI, 27, 37]. Mechanizm tej interakcji oraz jej znaczenie kliniczne są nieznane.</p>	
Interakcja z warfaryną	<p>Jeśli w czasie leczenia linezolidem, po osiągnięciu stężenia stacjonarnego dołączy się podawanie warfaryny, następuje 10% zmniejszenie średnich maksymalnych wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) oraz 5% zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) dla INR. Brak wystarczających danych pochodzących od pacjentów otrzymujących jednocześnie linezolid i warfarynę, aby ocenić ewentualne znaczenie kliniczne tych wyników.</p>	Nie dotyczy.
Zwyrodnienie nerwu kulszowego	<p>U szczurów otrzymujących linezolid doustnie przez 6 miesięcy w dawce 80 mg/kg mc./dobę zaobserwowano nieodwracalne, minimalne lub niewielkie zmiany zwyrodnieniowe aksonów nerwów kulszowych; minimalne zmiany zwyrodnieniowe w nerwach kulszowych zaobserwowano także u 1 samca przy takim samym poziomie dawkowania podczas autopsji wykonanej po 3 miesiącach.</p>	Nie dotyczy.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<b>Ważne brakujące informacje</b>		
Stosowanie u dzieci	<p>Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku &lt;18 lat). Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań celu ustalenia bezpiecznego i skutecznego dawkowania. Badania farmakokinetyczne wskazują, że klirens linezolidu (w przeliczeniu na kg masy ciała) po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek u dzieci (w wieku od 1. tygodnia do 12 lat) jest większy niż u dorosłych, a następnie zmniejsza się wraz z wiekiem.</p>	<p>Nie zaleca się stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku &lt;18 lat) (patrz punkt 4.2 ChPL).</p>

**Linezolid Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji**  
**Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem**

Stosowanie w okresie ciąży i podczas karmienia piersią	Brak wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na rozrodczość (patrz punkt 5.3 ChPL). Występuje ryzyko podczas stosowania produktu leczniczego u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że linezolid może przenikać do mleka ludzkiego.	Tak, linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem i podczas leczenia linezolidem.
Badania kliniczne (dla stosowania linezolidu przez okres dłuższy niż 28 dni oraz w szczególnych grupach pacjentów np. pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami, zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą)	Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności podawania linezolidu przez okres dłuższy niż 28 dni. Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami, zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą.	Nie dotyczy. Dlatego doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

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

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Linezolid Kabi zawierają informacje o rutynowych środkach zmniejszania ryzyka.

**VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.

**Bibliografia:**

1. Howard LS, Sillis M, Pasteur MC, Kamath AV, Harrison BD. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. *J Infect.* Feb 2005;50(2):107-13.
2. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* Mar 2010;122(2):130-41.
3. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* Feb 2010;8(1):47-62.
4. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* Dec 1 2004;39(11):1642-50.
5. Mandell's Principles and Practices of Infection Diseases 6th Edition (2004) by Gerald L. Mandell MD, MACP, John E. Bennett MD, Raphael Dolin MD, ISBN 0-443-06643-4 Hardback · 4016 Pages Churchill Livingstone
6. The Oxford Textbook of Medicine Edited by David A. Warrell, Timothy M. Cox and John D. Firth with Edward J. Benz, Fourth Edition (2003), Oxford University Press, ISBN 0-19-262922-0
7. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, The McGraw-Hill Companies, ISBN 0-07-140235-7
8. Agodi A, Barchitta M, Ciproso R, et al. Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med.* Jul 2007;33(7):1155-61.
9. Cunha BA. S. aureus Nosocomial Pneumonia: Clinical Aspects. *Infectious Disease Practice.* 2007;31:557-560.
10. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* May 27 2009;301(20):2120-8.
11. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP Surg Infect (Larchmt).Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance. 2005 Fall;6(3):283-95.
12. Morrison EK, Rowe AS. Probable drug-drug interaction leading to serotonin syndrome in a patient treated with concomitant buspirone and linezolid in the setting of therapeutic hypothermia. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Oct;37(5):610-3. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01344.x. Epub 2012 Mar 27.
13. Huang V, Gortney JS. Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy.* 2006 Dec;26(12):1784-93.
14. Elizondo Armendáriz JJ, Pellejero Hernando E, Noceda Urarte MM, Gutiérrez Valencia M. [Probable serotonin syndrome due to linezolid and meperidine interaction]. [Article in Spanish] *Farm Hosp.* 2012 Sep-Oct;36(5):448-9. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.006. Epub 2012 Mar 21.
15. Das PK, Warkentin DI, Hewko R, Forrest DL. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and meperidine. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):264-5. doi: 10.1086/524671.