

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Szpitalne zapalenie płuc

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej (ATS - American Thoracic Society), szpitalne zapalenie płuc (znane również jako zapalenie płuc nabyte w szpitalu lub zapalenie płuc związane z kontaktem ze służbą zdrowia) definiuje się jako zapalenie płuc, które występuje po ponad 48 godzinach od przyjęcia do szpitala, lecz które w czasie przyjęcia do szpitala nie pozostawało w trakcie inkubacji. [1]

Szpitalne zapalenie płuc jest jedną z najczęstszych diagnoz stawianych w oddziałach intensywnej terapii medycznej i chirurgicznej i jest powszechne u pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej. Szpitalne zapalenie płuc występuje również w szpitalnych oddziałach ogólnych u pacjentów nieotrzymujących wentylacji mechanicznej. [1]

Brak jest dokładnych danych na temat odsetka szpitalnego zapalenia płuc, wywołanego przez drobnoustroje Gram-dodatnie, w którym linezolid jest skuteczny (np. wywołanego przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pneumoniae*).

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP – ang.: *Community-acquired pneumonia*) jest jedną z najczęstszych chorób zakaźnych, rozpoznawanych przez lekarzy klinicystów. CAP jest istotną przyczyną umieralności i zachorowalności na całym świecie. [2] [3]

Brak jest dokładnych danych na temat odsetka pozaszpitalnego zapalenia płuc, wywołanego przez drobnoustroje Gram-dodatnie, w którym linezolid jest skuteczny (np. wywołanego przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pneumoniae*).

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Brak jest dokładnych danych na temat częstości występowania zakażeń skóry wywołanych przez bakterie wrażliwe takie jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* lub *Streptococcus agalactiae*.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Linezolid w żaden sposób nie stanowi leczenia pierwszego rzutu zapaleń płuc ani zakażeń skóry. Powinien on być zarezerwowany, podobnie jak wankomycyna, jako ostatnia opcja terapeutyczna w ciężkich infekcjach wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe, takie jak metycylinooporny gronkowiec złocisty (MRSA - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).

Szpitalne zapalenie płuc

Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej [4], linezolid powinien być zarezerwowany jako alternatywa dla wankomycyny, a niepotwierdzone wstępne dane sugerują, iż może on przynosić korzyść w stwierdzonym zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną, wywołanym metycylinoopornym gronkowcem złocistym.

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej [5], linezolid powinien być zarezerwowany dla pozaszpitalnych zakażeń metycylinoopornym gronkowcem złocistym.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Zakaźnych (IDSA - Infectious Diseases Society of America) [6], linezolid powinien być zarezerwowany dla przypadków infekcji skórnych wywołanych przez Gronkowca złocistego. Pacjenci ci mogą zgłaszać się do szpitala z ciężką infekcją lub z infekcją postępującą pomimo empirycznej terapii antybiotykowej.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia*Bezpieczeństwo długoterminowe*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności linezolidu podawanego przez okresy dłuższe niż 28 dni.

Ciąża

Brak jest odpowiednich danych ze stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania z udziałem zwierząt wykazały toksyczność rozrodczą. Istnieje potencjalne zagrożenie dla ludzi.

Linezolid nie powinien być stosowany w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, np. tylko, jeśli potencjalna korzyść przeważa nad teoretycznym ryzykiem.

Karmienie piersią

Dane z badań z udziałem zwierząt sugerują, iż linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, w związku z tym karmienie piersią należy przerwać przed i w trakcie jego podawania.

Populacja pediatryczna

Korzyści z leczenia u dzieci i młodzieży pozostają nieznane.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**Istotne zidentyfikowane ryzyka**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Zahamowanie tworzenia krwi (Mielosupresja)	U pacjentów otrzymujących linezolid, szczególnie w terapii dłuższej niż 28 dni obserwowano zahamowanie tworzenia krwi.	Dokładne monitorowanie poziomów hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.
Niskie pH w tkankach ciała i krwi (kwasica) z towarzyszącym wzrostem poziomu kwasu mlekowego (Kwasica mlekowa)	Podczas stosowania linezolidu zgłaszano kwasicę mleczanową. Pacjenci, którzy podczas otrzymywania linezolidu rozwijają objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, niski poziom wodorowęglanu, lub objawy zaburzeń oddechu powinni otrzymać natychmiastową pomoc medyczną.	Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli podczas leczenia wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów.

Uszkodzenie nerwów, mogące upośledzać odczuwanie, odczuwanie ruchu, funkcji gruczołu lub organu (Neuropatia obwodowa)	U pacjentów leczonych linezolidem, zwłaszcza przez okres dłuższy niż zalecany czas trwania 28 dni zgłaszano neuropatię obwodową. Ryzyko wzrasta, gdy Linezolid stosowany jest u pacjentów aktualnie przyjmujących lub którzy ostatnio przyjmowali leki przeciwpłatkowe w leczeniu gruźlicy.	Leczenie nie powinno przekraczać zalecanego czasu trwania 28 dni.
Uszkodzenie nerwu wzrokowego, często powodujące utratę wzroku (Neuropatia wzrokowa)	U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano neuropatię wzrokową. Neuropatia wzrokowa może postępować do utraty wzroku.	Leczenie nie powinno przekraczać zalecanego czasu trwania 28 dni. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem ich funkcji wzrokowej.
Zespół serotoninowy	Gdy linezolid jest stosowany jednocześnie ze środkami serotoninergicznymi (pewne środki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki na migrenę - tryptany) może się rozwinąć zespół serotoninowy (szybkie bicie serca, splątanie, nadmierne pocenie, halucynacje, ruchy mimowolne, dreszcze i drgawki). Dlatego jednoczesne stosowanie powyższych leków jest przeciwwskazane.	Należy unikać połączenia z substancjami o tym samym efekcie działania. Jeśli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, pacjenci powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego.
Drgawki	Zgłaszano drgawki związane z leczeniem linezolidem, przeważnie u pacjentów z napadami w wywiadzie lub z predysponującymi czynnikami ryzyka.	Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi z powodu napadów drgawek.

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem, zwłaszcza z zakażeniami drobnoustrojami Gram-ujemnymi	Zwiększoną śmiertelność zaobserwowano u pacjentów z infekcjami związanymi z obecnością cewnika wewnątrznaczyniowego, wywołanymi przez patogeny Gram-ujemne leczonych linezolidem. Zatem, w powikłanych infekcjach skóry i tkanek miękkich, u pacjentów ze znaną lub możliwą koinfekcją organizmami Gram-ujemnymi, linezolid powinien być stosowany jedynie wówczas, gdy nie są dostępne żadne alternatywne opcje leczenia. W tych okolicznościach jednocześnie należy rozpocząć leczenie przeciw drobnoustrojom Gram-ujemnym.
Uszkodzenia zmniejszające liczbę mitochondrialnych organelli komórkowych (Toksyczność mitochondrialna)	Linezolid powoduje uszkodzenia w syntezie mitochondriów, co skutkuje zwiększoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza, gdy leczenie przekracza 28 dni.

Pozostałe kwestie ryzyka

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Monitorowanie wpływu na serce	U pacjentów z czynnikami predysponującymi, takimi jak guz gruczołów nadnerczowych (guz chromochłonny nadnerczy) lub zespół rakowiaka (wywołany przez guzy układu hormonalnego, z objawami biegunki, zaczerwienienia skóry, świszczącego oddechu), depresja maniakalna, zaburzenie schizoafektywne, splątanie lub u pacjentów zażywających jednocześnie leki wpływające na funkcję serca linezolid może powodować wzrost ciśnienia krwi. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo w długotrwałym stosowaniu	Maksymalny czas trwania leczenia wynosi 28 dni. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności działania linezolidu w podawaniu przez okresy dłuższe niż 28 dni. U pacjentów otrzymujących linezolid przez okres dłuższy niż maksymalny zalecany 28-dniowy czas trwania zgłaszano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych.
Bezpieczeństwo u kobiet w ciąży i karmiących piersią	Nie są znane odpowiednie dane odnośnie bezpiecznego stosowania linezolidu podczas ciąży. Ponieważ badania z udziałem zwierząt sugerują, iż linezolid może przenikać do mleka matki, istnieje ryzyko, iż leczenie linezolidem podczas karmienia piersią mogłoby wpływać na dziecko.
Bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży	Brak jest danych odnośnie skuteczności działania lub bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży. Zatem linezolid nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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

Produkt nie posiada dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Nie dotyczy

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

Tabela 2. Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w czasie

Wersja	Data	Zagadnienia związane z bezpieczeństwem	Komentarz
1.0	19/03/2013	<u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u> <ul style="list-style-type: none">• Interakcje z substancjami znanymi ze zwiększania stężenia monoamin• Nadciśnienie• Mielosupresja• Neuropatia (obwodowa, nerwu wzrokowego) <u>Brakujące informacje:</u> <ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo w ciąży• Bezpieczeństwo u dzieci	Wersja początkowa

1.0A	26/05/2014	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mielosupresja• Kwasica mleczanowa• Neuropatia obwodowa• Neuropatia wzrokowa• Zespół serotoninowy• Drgawki <p><u>Ważne potencjalne ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem, zwłaszcza z zakażeniami drobnoustrojami Gram-ujemnymi• Toksyczność mitochondrialna <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Monitorowanie wpływu na serce <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo w długotrwałym stosowaniu• Bezpieczeństwo u kobiet w ciąży i karmiących piersią• Bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży	<p>W oparciu o wniosek Urzędu wzięto pod uwagę i zharmonizowano proponowane zmiany dotyczące kwestii bezpieczeństwa, odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaktualizowano zidentyfikowane ryzyka z włączeniem punktów Kwasica mleczanowa, Zespół serotoninowy oraz Drgawki. Spośród zidentyfikowanych ryzyk usunięto zagadnienie związane z bezpieczeństwem – Interakcja z substancjami znanymi ze zwiększania stężenia monoamin• Wśród potencjalnych ryzyk dodano zwiększone ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem, zwłaszcza z zakażeniami drobnoustrojami Gram-ujemnymi oraz Toksyczność mitochondrialną.• Jako inną kwestię bezpieczeństwa zaproponowano Monitorowanie wpływu na serce• Zaktualizowano brakujące informacje poprzez włączenie długotrwałego stosowania oraz bezpieczeństwa u kobiet karmiących piersią.
------	------------	--	--