

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Bakteria *Staphylococcus aureus* powoduje szereg ciężkich zakażeń, takich jak zakażenia krwi, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zapalenie płuc.

Ponad połowa szczepów *S. aureus* jest oporna na antybiotyki metycylinę (MRSA) i może być identyfikowana według źródła zakażenia: HA-MRSA (szpitalne) lub CA-MRSA (pozaszpitalne). Szczepy CA-MRSA i HA-MRSA różnią się także stopniem oporności; w przeciwieństwie do HA-MRSA, CA-MRSA można w dalszym ciągu leczyć niewielką liczbą antybiotyków.

Zakażenia wywoływane przez MRSA stały się istotnym problemem zdrowotnym w wielu krajach rozwiniętych. Kluczowe znaczenie ma fakt, że większość tych szczepów wykazuje oporność nie tylko na metycylinę, lecz także na wiele powszechnie stosowanych antybiotyków. Problem oporności wiąże się z istotnymi konsekwencjami; zakażenia wywoływane przez MRSA są przyczyną dłuższych hospitalizacji, zwiększenia ich kosztów oraz wzrostu zachorowalności.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pozaszpitalne zapalenie płuc i szpitalne zapalenie płuc

Badania, podczas których w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc stosowano linezolid lub wankomycynę, nie wykazały różnicy między tymi lekami. Dokładniejsza analiza wskazuje jednak, że linezolid pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia, zwłaszcza w przypadku MRSA.

Badania porównujące linezolid do wankomycyny w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez MRSA wykazały, że linezolid jest co najmniej tak skuteczny, jak lek stosowany tradycyjnie (wankomycyna). FDA dopuściła linezolid do stosowania w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc, a wytyczne ATS/IDSA opisują linezolid i wankomycynę jako antybiotyki pierwszego rzutu w początkowym leczeniu pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia szpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie odporne na inne antybiotyki.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

W powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, co do których istnieje pewność lub podejrzenie, że zostały wywołane przez metycylinooporne gronkowce, leczenie linezolidem może znacząco skrócić czas hospitalizacji i zwiększyć prawdopodobieństwo wczesnego opuszczenia szpitala, w porównaniu z leczeniem wankomycyną.

Linezolid jest dostępny w postaci dożylniej i doustnej. Po podaniu doustnym, podobnie jak w przypadku podania dożylnego, cała dawka przenika do krwiobiegu. Oznacza to, że pacjenci mogą zmienić lek z podawanego dożylnie na doustny bez konieczności zmiany dawki, co w przypadku niektórych chorych umożliwia wcześniejsze opuszczenie szpitala.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych stwierdzono istotne braki w wiedzy na temat skuteczności linezolidu w populacji pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, pacjentów z niewydolnością wątroby, dzieci i młodzieży (<18 lat), pacjentów przyjmujących linezolid przez okres dłuższy niż maksymalny zalecany czas leczenia wynoszący 28 dni oraz pacjentów leczonych z powodu zmian cukrzycowych w obrębie stóp, odleżyn lub ran spowodowanych problemami naczyniowymi, ciężkich oparzeń lub zgorzeli (martwa tkanka). Konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań oceniających zastosowanie leku u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (tj. klirens kreatyniny <30 ml/min): kliniczne znaczenie zwiększenia (od 7- do 8-krotnego) narażenia na dwa główne metabolity linezolidu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek po podaniu pojedynczej dawki 600 mg nie jest znane ze względu na niedostateczną ilość dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa (ChPL).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: dostępne dane wskazują, że farmakokinetyka (sposób, w jaki lek jest przetwarzany przez organizm) linezolidu nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniem

czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klasa A lub B w skali Child-Pugh). Nie oceniono farmakokinetyki linezolidu u pacjentów z ciężkim (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby (ChPL).

Dzieci i młodzież (<18. roku życia): brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności linezolidu w tej grupie wiekowej i z tego powodu nie zaleca się stosowania linezolidu u tych pacjentów (ChPL).

Czas leczenia (>28 dni): u pacjentów przyjmujących linezolid przez okres dłuższy niż 28 dni częściej obserwuje się zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. Pacjentów należy obserwować, ponieważ w niektórych przypadkach mogą oni wymagać przetoczenia krwi.

Stosowanie linezolidu w leczeniu zmian cukrzycowych w obrębie stóp, odleżyn lub ran spowodowanych problemami naczyniowymi, ciężkich oparzeń lub zgorzeli (martwa tkanka): badania kliniczne nie obejmowały pacjentów z tymi schorzeniami. Z tego powodu doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone (ChPL).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|--|--|--|
| Zahamowanie czynności szpiku kostnego (Mielosupresja) | <p>U pacjentów przyjmujących linezolid zgłaszano przypadki wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego, zmniejszenia liczby płytek (małopłytkowość) i zmniejszenia liczby krwinek białych i czerwonych (leukopenia i niedokrwistość). Ryzyko wystąpienia tych zaburzeń wydaje się mieć związek z długością leczenia.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku leczenia linezolidem mogą być bardziej zagrożeni wystąpieniem zaburzeń składu krwi (dyskrazji) niż młodszy pacjenci. Zmniejszenie liczby płytek może występować częściej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek niezależnie od faktu, czy są poddawani dializoterapii.</p> | <p>W przypadku wystąpienia istotnego zahamowania czynności szpiku kostnego leczenie linezolidem należy przerwać, chyba że kontynuacja terapii jest bezwzględnie konieczna. W takich przypadkach należy ściśle monitorować morfologię krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie.</p> <p>U pacjentów przyjmujących linezolid zaleca się także cotygodniowe wykonywanie pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenie poziomu hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz liczby całkowitej i wzoru odsetkowego leukocytów, niezależnie od wyników pierwszego badania krwi.</p> |

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|---|--|--|
| <p>Zapalenie jelit powodujące ciężką i bolesną biegunkę (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego)</p> | <p>Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków, w tym linezolidu, zgłaszano przypadki biegunki i zapalenia jelita grubego związanych z antybiotykoterapią, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelit i biegunki związanej z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>; zaburzenia te mogą mieć różne nasilenie, od łagodnej biegunki do zapalenia jelita grubego ze skutkiem śmiertelnym.</p> | <p>Z tego powodu istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi ciężka biegunka w trakcie leczenia linezolidem lub po jego zakończeniu.</p> <p>W przypadku podejrzenia lub rozpoznania biegunki i zapalenia jelita grubego związanych z antybiotykoterapią należy przerwać będące w toku leczenie z użyciem leków przeciwbakteryjnych, w tym linezolidu, i natychmiast podjąć odpowiednie działania terapeutyczne. W takiej sytuacji nie należy stosować leków przeciwbiegunkowych, które hamują perystaltykę jelit.</p> |
| <p>Nagromadzenie kwasu mlekowego we krwi (Kwasica mleczanowa)</p> | <p>W związku ze stosowaniem linezolidu zgłaszano przypadki akumulacji kwasu mlekowego. Pacjenci, u których podczas leczenia linezolidem wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, ból w jamie brzusznej, niskie stężenie wodorowęglanów albo przyspieszone lub głębokie oddychanie (hiperwentylacja), wymagają natychmiastowej interwencji lekarza.</p> | <p>W przypadku wystąpienia kwasicy mleczanowej należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia linezolidem w odniesieniu do potencjalnych zagrożeń.</p> |
| <p>Potencjalnie groźna dla życia reakcja na lek, która powoduje nagromadzenie w organizmie zbyt dużej ilości serotoniny, związku chemicznego wytwarzanego przez komórki nerwowe. (Zespół serotoninowy)</p> | <p>Występowanie zespołu serotoninowego jest kojarzone z równoczesnym podawaniem linezolidu i leków serotonergicznych, w tym leków przeciwdepresyjnych takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs).</p> | <p>Równoczesne podawanie linezolidu i leków serotonergicznych jest przeciwwskazane, za wyjątkiem sytuacji, w których jest to konieczne. W takiej sytuacji pacjenci powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, wysoka gorączka, hiperrefleksja i zaburzenia koordynacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego należy przerwać podawanie jednego z leków. Po zaprzestaniu podawania leku serotonergicznego mogą wystąpić objawy odstawienne.</p> |

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|--|---|--|
| Uszkodzenie nerwów (Neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego) | U pacjentów leczonych linezolidem obserwowano przypadki uszkodzenia nerwów (neuropatii obwodowej), a także uszkodzenie i(lub) stan zapalny nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego i zapalenie nerwu wzrokowego), które mogą skutkować utratą wzroku. Te doniesienia w głównej mierze dotyczyły pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż zalecany maksymalny czas leczenia wynoszący 28 dni. Zwiększone ryzyko wystąpienia neuropatii (uszkodzenia nerwu) istnieje wówczas, gdy linezolid jest stosowany u pacjentów, którzy przyjmują aktualnie lub przyjmowali w ostatnim czasie leki przeciwpłatkowe w leczeniu gruźlicy. | Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania objawów upośledzenia wzroku, takich jak zmiany ostrości wzroku lub postrzegania barw, niewyraźne widzenie bądź ubytki pola widzenia. Pacjentów tych należy niezwłocznie zbadać i skierować do okulisty. Pacjenci, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż zalecany czas leczenia wynoszący 28 dni, powinni być poddawani regularnym badaniom okulistycznym. W przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej lub nerwu wzrokowego należy rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia linezolidem w odniesieniu do potencjalnych zagrożeń. |
| Drgawki | U pacjentów leczonych linezolidem zaobserwowano występowanie drgawek. W większości tych przypadków w wywiadzie stwierdzano występowanie drgawek lub czynniki ryzyka ich wystąpienia. | Należy pouczyć pacjentów o konieczności poinformowania lekarza, jeśli w przeszłości występowały u nich drgawki. |
| Toksyczność mitochondrialna (Uszkodzenie lub istotne pogorszenie mitochondriów w komórkach organizmu) | Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. Na skutek tej inhibicji mogą wystąpić zdarzenia niepożądane, takie jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego lub obwodowa). Takie zdarzenia występują częściej w przypadku stosowania leku przez okres dłuższy niż 28 dni. Zwiększone ryzyko wystąpienia neuropatii (uszkodzenia nerwu) istnieje wówczas, gdy linezolid jest stosowany u pacjentów, którzy przyjmują aktualnie lub przyjmowali w ostatnim czasie leki przeciwpłatkowe w leczeniu gruźlicy. | Pacjenci, którzy przyjmują linezolid przez okres dłuższy niż zalecany czas leczenia wynoszący 28 dni powinni być poddawani regularnym badaniom okulistycznym. W przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej lub nerwu wzrokowego należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia linezolidem w odniesieniu do potencjalnych zagrożeń. |
| Czas leczenia (>28 dni) | U pacjentów przyjmujących linezolid przez okres dłuższy niż 28 dni częściej obserwuje się zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość). | Pacjentów należy obserwować, ponieważ w niektórych przypadkach mogą oni wymagać przetoczenia krwi. |

Istotne potencjalne zagrożenia

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|--|--|---|
| Potencjalnie groźne dla życia zakażenie krwi (Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupie pacjentów z zakażeniem związanym z obecnością cewnika wewnątrznaczyniowego, a zwłaszcza osób zakażonych bakteriami Gram-ujemnymi) | Badanie z udziałem pacjentów z zakażeniami związanymi z obecnością cewników wewnątrznaczyniowych wykazało większy odsetek zgonów u pacjentów leczonych linezolidem, w porównaniu do chorych przyjmujących wankomycynę/dikloksacylinę/oksacylinę, głównie ze względu na poziom zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi w chwili rozpoczęcia badania. W grupie leczonej linezolidem większa liczba pacjentów uległa zakażeniu patogenami Gram-ujemnymi w czasie trwania badania i zmarła z powodu zakażenia wywołanego przez patogeny Gram-ujemne i zakażenia mieszaną florą bakteryjną. | W przypadku chorych na powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich z rozpoznaniem lub możliwym współistnieniem zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi, linezolid powinien być stosowany jedynie w sytuacji, gdy inne opcje leczenia nie są dostępne. W takiej sytuacji należy równocześnie rozpocząć leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym. |

Brakujące informacje

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|---|---|--|
| Stosowanie w ciężkiej niewydolności nerek (Stosowanie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem nerek) | Stosowanie linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i pacjentów dializowanych powinno być ograniczone, ponieważ ze względu na niedostateczną ilość dostępnych danych nie ustalono korzyści z podawania linezolidu u tych chorych. | Linezolid należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i pacjentów dializowanych wyłącznie w sytuacji, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem. |
| Stosowanie w niewydolności wątroby (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) | Ze względu na niedostateczną ilość dostępnych danych nie ustalono korzyści z podawania linezolidu pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby. | Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i zaleceń dotyczących skutecznego dawkowania. |
| Ciąża i karmienie piersią (Ciąża i laktacja) | Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród. Istnieje potencjalne zagrożenie dla człowieka. Dane z badań sugerują, że linezolid i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. | Linezolidu nie należy stosować w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, tj. wyłącznie w sytuacji, gdy potencjalne korzyści przeważają nad teoretycznym ryzykiem. Ze względu na potencjalne zagrożenie dla noworodka, karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia oraz nie karmić piersią podczas stosowania linezolidu. |

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań rejestracyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu.

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

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

| Wersja | Data | Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa | Komentarze |
|---------------|-------------|--|--|
| 1.0 | 07-02-2013 | Istotne zidentyfikowane ryzyko <ul style="list-style-type: none">Zahamowanie czynności szpiku kostnegoRzekomoblioniaste zapalenie jelitKwasica mleczanowaZespół serotoninowyNeuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego | Pierwotna wersja dokumentu Wersja 1.0 nie została zatwierdzona. |
| 2.0 | 23-08-2013 | Istotne zidentyfikowane ryzyko <ul style="list-style-type: none">Interakcje z inhibitorami monoaminooksydazyZakażenia krwi wywołane przez bakterie Gram-dodatnie związane z obecnością cewnika wewnątrznaczyniowego Istotne potencjalne ryzyko <ul style="list-style-type: none">Toksyczny wpływ na rozmnażanie (niepożądane działanie na funkcje seksualne i płodność u dorosłych mężczyzn i kobiet)Karmienie piersią Brakujące informacje <ul style="list-style-type: none">Czas leczenia (>28 dni)Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)Ciężkie zaburzenia czynności nerekNiewydolność wątrobyStosowanie w leczeniu zmian cukrzycowych w obrębie stopy, odleżyn lub zmian powstałych w wyniku niedokrwienia, ciężkich oparzeń lub zgorzeli. | Zaktualizowano punkty: Istotne zidentyfikowane ryzyko / Potencjalne zagrożenia / Brakujące informacje. Wersja 2.0 nie została zatwierdzona. |

| | | | |
|-----|------------|--|---|
| 3.0 | 15-11-2013 | <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko</p> <p><u>Zakażenia krwi wywołane przez bakterie Gram-dodatnie związane z obecnością cewnika wewnątrznaczyniowego zmieniono na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony u pacjentów z zakażeniami związanymi z obecnością cewników wewnątrznaczyniowych, a zwłaszcza u osób zakażonych bakteriami Gram-ujemnymi lub pacjentów z zakażeniami mieszaną florą bakteryjną. <p>Dodatkowe zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi • Drgawki • Toksyczność mitochondrialna | <p>Zaktualizowano punkt Istotne zidentyfikowane ryzyko. Wprowadzono niewielkie zmiany w innych punktach planu zarządzania ryzykiem. Wersja 3.0 została zatwierdzona po początkowej procedurze DCP; podjęto zobowiązanie do dokonania aktualizacji RMP o zmianę porejestacyjną.</p> |
| 4.0 | 28-01-2014 | <p>Zaktualizowano następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVIII: Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania • Część IV: Przewidywany plan badań skuteczności po wprowadzeniu do obrotu • Część V: Aktywności minimalizujące ryzyko • Część VI: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem | <p>Wersja 4.0 stanowi aktualizację wersji 3.0 w związku ze sprawozdaniem oceniającym wydanym przez RMS. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem zostało zaktualizowane zgodnie z uwagami dokonanymi podczas IS/H/0222/001/DC, wersja 4.0 planu zarządzania ryzykiem została zatwierdzona.</p> |
| 5.0 | 15-07-2014 | <p>Zaktualizowano następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkty objęte planem zarządzania ryzykiem • Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii • Część VI: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem • Załącznik | <p>Dodanie produktu w postaci roztworu do infuzji.</p> |
| 6.0 | 15-04-2015 | <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zahamowanie czynności szpiku kostnego • Rzekomobłoniaste zapalenie jelit • Kwasica mleczanowa • Zespół serotoninowy • Neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego • Drgawki • Toksyczność mitochondrialna • Leczenie długotrwałe <p>Istotne potencjalne zagrożenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone ryzyko zgonu w podgrupie | <p>Dokonano zmian w zagrożeniach w celu dostosowania do planu zarządzania ryzykiem leków oryginalnych.</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | <p>pacjentów z CRI, a zwłaszcza osób zakażonych bakteriami Gram-ujemnymi</p> <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none">• Stosowanie w ciężkiej niewydolności nerek• Stosowanie w niewydolności wątroby• Cięża i laktacja | |
|--|--|--|--|