

LINEZOLID BIOTON, 2 mg/ml, roztwór do infuzji
Podmiot odpowiedzialny: BIOTON S.A.

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Linezolid Bioton przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Linezolid w postaci roztworu jest antybiotykiem z grupy oksazolidynonów, który działa poprzez zahamowanie wzrostu niektórych bakterii (zarazków) powodujących zakażenie. Lek jest stosowany do leczenia zapalenia płuc oraz niektórych zakażeń skóry lub tkanki podskórnej.

Zapalenie płuc jest częstą chorobą, która występuje u około 450 milionów osób w ciągu każdego roku i która występuje we wszystkich regionach świata. Jest to jedna z głównych przyczyn śmierci we wszystkich grupach wiekowych, powodująca 4 miliony zgonów (7% wszystkich zgonów na świecie). Odsetek zgonów jest większy u dzieci w wieku poniżej 5 lat oraz u dorosłych w wieku powyżej 75 lat. Choroba występuje około 5 razy częściej w krajach rozwijających się niż w krajach rozwiniętych.

Choroba rozprzestrzenia się w wyniku normalnych kontaktów społecznych – w społeczeństwie (pozaszpitalne zapalenie płuc, ang. CAP – *Community Acquired Pneumonia*) jest przyczyną znaczącej zachorowalności i śmiertelności u dorosłych w krajach rozwijających się, co powoduje wysoki odsetek hospitalizacji, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. W Europie, pozaszpitalne zapalenie płuc jest głównym powodem zgonów spowodowanych infekcją, a większość zgonów (90%) występuje u osób w podeszłym wieku (>65 lat). Rozpoznano szereg czynników ryzyka zachorowania na pozaszpitalne zapalenie płuc, wśród których są wiek (>65 lat), palenie tytoniu, choroba alkoholowa, choroby układu immunologicznego oraz stany takie jak: postępujące choroby płuc powodujące utrudnione oddychanie (POChP, przewlekła obturacyjna choroba płuc, ang. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD), choroby serca, stany wpływające na krążenie krwi w mózgu, które powodują ograniczenie lub całkowity brak dopływu do niektórych okolic mózgu (choroby naczyń mózgowych), przewlekłe choroby wątroby lub nerek, cukrzyca lub otyłość. Zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. *Skin and Soft Tissue Infections*, SSTIs) są częste, a powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich są bardziej skrajną postacią przebiegu klinicznego, obejmującą szereg postaci klinicznych jak, głęboko umiejscowione zakażenia, wymagające interwencji chirurgicznej, obecność ogólnoustrojowych objawów posocznicy, obecność powikłanych chorób współistniejących, towarzyszące zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia), towarzyszące zmniejszenie ilości krwi dostarczanej do tkanek, co powoduje że ilość tlenu i glukozy wymagana do podtrzymania życia tkanek jest zbyt mała (niedokrwienie) a tkanki obumierają (martwica tkanek), oparzenia i ukąszenia. Na całym świecie, bakteria o nazwie gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) jest najczęstszą przyczyną zakażeń skóry i tkanek miękkich, a inny rodzaj bakterii, β hemolizujące paciorkowce, są kolejną najbardziej częstą przyczyną. Z klinicznego punktu widzenia, w niepowikłanych zakażeniach można z pewną dokładnością przewidzieć, iż jaki rodzaj bakterii jest przyczyną zakażenia. Ograniczone zmiany ropne, takie jak czyraki, ropnie, czyraki gromadne i ograniczone rany posocznicowe są zazwyczaj wywołane gronkowcami, podczas gdy szybko rozprzestrzeniające się zakażenia jak, zakażenia górnej warstwy skóry (róża krwotoczna), zakażenie jednego lub większej liczby naczyń limfatycznych, które są częścią układu immunologicznego (zapalenie naczyń chłonnych) lub bakteryjne zakażenie skóry i tkanek miękkich znajdujących się bezpośrednio pod skórą (zapalenie tkanki łącznej), są zazwyczaj wywołane przez β -hemolizujące paciorkowce.

LINEZOLID BIOTON, 2 mg/ml, roztwór do infuzji
Podmiot odpowiedzialny: BIOTON S.A.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Linezolid jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do klasy oksazolidynonów (lek, który zabija drobnoustroje lub hamuje ich wzrost). Na całym świecie, w tym na terenie Europy przeprowadzono dużą liczbę badań klinicznych z zastosowaniem linezolidu. Wyniki tych badań wykazały w sposób spójny skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linezolidu w różnych wskazaniach. Linezolid jest dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych do leczenia zapalenia płuc u pacjentów hospitalizowanych przez co najmniej 48-72 godziny od momentu ich przyjęcia do szpitala (szpitalne zapalenie płuc); zapalenia płuc nabytego w wyniku normalnych kontaktów społecznych (pozaszpitalne zapalenie płuc) i powikłanego zakażenia skóry i tkanek miękkich.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Nie zidentyfikowano żadnych brakujących danych odnoszących się do korzyści wynikających z leczenia.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)	U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego, co powoduje zmiany w liczbie niektórych komórek krwi i może upośledzać krzepnięcie krwi (płytki krwi) lub powodować anemię. Przerwanie leczenia pozwala na powrót prawidłowej czynności szpiku kostnego. Ryzyko takiego działania wydaje się być powiązane z długością leczenia. Dodatkowo, zahamowanie czynności szpiku kostnego jest bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z problemami z nerkami.	Zaleca się uważne monitorowanie liczby komórek krwi u pacjentów: - z występującymi wcześniej zaburzeniami polegającymi na zmniejszeniu liczby komórek krwi; - otrzymujących także leki które mogą zmniejszać stężenie hemoglobiny (cząsteczka znajdująca się w czerwonych krwinkach, która przenosi tlen), zmniejszać liczbę komórek krwi lub działać niekorzystnie na liczbę lub czynność komórek krwi pomagających zatrzymać krwawienie (płytki krwi); - u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek; - otrzymujących lek dłużej niż 10-14 dni. U takich pacjentów linezolid

		można podawać tylko wtedy, gdy jest możliwe uważne monitorowanie stężenia hemoglobiny, liczby komórek krwi oraz płytek krwi.
Biegunka spowodowana stosowaniem antybiotyku lub ciężka biegunka z obecnością krwi i(lub) śluzu (zapalenie okrężnicy)	W przypadku leczenia prawie wszystkimi lekami przeciwbakteryjnymi, w tym linezolidem, zgłaszano występowanie biegunki spowodowanej stosowaniem antybiotyku lub ciężkiej biegunki z obecnością krwi i(lub) śluzu. W związku z tym, jeśli u pacjenta leczonego którymkolwiek lekiem przeciwbakteryjnym wystąpi biegunka, należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie.	Jeśli wystąpi lub jest podejrzewana biegunka spowodowana stosowaniem antybiotyku lub ciężka biegunka z obecnością krwi i(lub) śluzu, aktualne leczenie lekiem przeciwbakteryjnym, w tym linezolidem należy przerwać i natychmiast wdrożyć właściwe leczenie. W takich stanach leki hamujące lub osłabiające ruchy jelita (perystaltykę) są przeciwwskazane.
Zbyt duża ilość kwasu mlekowego w organizmie (kwasica mleczanowa)	Podczas leczenia linezolidem zgłaszano występowanie u pacjentów objawów takich jak: nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, zmniejszenie stężenia produktu przemiany materii (dwuwęglanów) oraz przyspieszony oddech.	Jeśli u pacjentów otrzymujących linezolid występują objawy zbyt dużego stężenia kwasu w organizmie (kwasica metaboliczna), w tym nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, zmniejszenie stężenia produktu przemiany materii (dwuwęglanów) oraz przyspieszony lub pogłębiony oddech (hiperwentylacja), należy niezwłocznie udzielić im pomocy medycznej.
Zaburzenia czynności struktur w komórkach, które zamieniają energię z pożywienia na energię, którą wykorzystują komórki do pracy (dysfunkcja mitochondriów)	W wyniku mechanizmu działania leku, u pacjentów mogą wystąpić: zbyt duża ilość kwasu mlekowego w ustroju (kwasica mleczanowa), anemia i uszkodzenie lub zaburzenie czynności nerwów (neuropatia unerwiających oko (neuropatia wzrokowa) i nerwów obwodowych; te objawy występują częściej, jeśli leczenie trwa dłużej niż 28 dni.	W przypadku wystąpienia takich objawów należy uważnie obserwować pacjentów.

LINEZOLID BIOTON, 2 mg/ml, roztwór do infuzji
 Podmiot odpowiedzialny: BIOTON S.A.

<p>Zespół objawów spowodowanych nadmiernym wytwarzaniem substancji chemicznej, która umożliwia komórkom mózgu komunikowanie się pomiędzy sobą (zespół serotoninowy)</p>	<p>Jeśli linezolid był podawany jednocześnie z lekami o działaniu serotonergicznym, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego (charakteryzującego się występowaniem objawów jak: dezorientacja, pobudzenie lub niepokój, gorączka, rozszerzenie źrenic, niskie ciśnienie tętnicze krwi, ból głowy, utrata koordynacji mięśni lub ich drżenia, nudności, wymioty, biegunka, szybka czynność serca)</p>	<p>Jednoczesne podawanie linezolidu i leków mogących nasilić wytwarzanie substancji chemicznej, która umożliwia komórkom mózgu komunikowanie się pomiędzy sobą (leki serotonergiczne) jest w związku z tym przeciwwskazane, za wyjątkiem sytuacji, gdzie jednoczesne podawanie linezolidu i leków serotonergicznych jest bezwzględnie konieczne. Jeśli wystąpią takie objawy przedmiotowe lub podmiotowe, lekarz powinien rozważyć przerwanie stosowania jednego lub obu leków.</p>
<p>Uszkodzenie lub zaburzenia czynności nerwów w oku i nerwów obwodowych (neuropatia obwodowa lub nerwu wzrokowego)</p>	<p>Zgłaszano problemy ze wzrokiem, takie jak niewyraźne widzenie, zmiany jasności lub ostrości widzenia (ostrości wzroku), zmiany w widzeniu kolorów, ograniczenie pola widzenia (ubytki w polu widzenia). Te doniesienia dotyczyły przede wszystkim pacjentów leczonych dłużej, niż maksymalny zalecany czas, który wynosi 28 dni.</p>	<p>Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zaburzeń widzenia takich jak, zmiany jasności lub ostrości widzenia, zmiany w widzeniu kolorów, niewyraźne widzenie lub ograniczenie pola widzenia. W takich przypadkach konieczna jest właściwa ocena i, jeśli to konieczne, skierowanie pacjenta na konsultację do lekarza okulisty. U każdego pacjenta leczonego linezolidem dłużej niż zalecane 28 dni należy regularnie kontrolować czynność narządu wzroku.</p>
<p>Napady drgawek (drgawki)</p>	<p>U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano występowanie drgawek. W większości tych przypadków drgawki lub czynniki ryzyka drgawek były zgłaszane w wywiadzie.</p>	<p>Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia lekarzowi, jeśli wcześniej występowały u nich drgawki.</p>
<p>Długotrwałe stosowanie leku (>28 dni)</p>	<p>Linezolid hamuje wytwarzanie struktur w komórkach, które zamieniają energię z pożywienia</p>	<p>Leczenie trwa zazwyczaj od 10 do 14 dni, ale można je wydłużyć do 28 dni. Nie</p>

	na energię, którą wykorzystują komórki do pracy (hamuje syntezę białek mitochondrialnych). W wyniku tego mogą wystąpić działania niepożądane takie jak, zbyt duża ilość kwasu mlekowego (kwasica mleczanowa), anemia i uszkodzenie lub zaburzenie pracy nerwów unerwiających oko oraz nerwów obwodowych (neuropatia obwodowa lub nerwu wzrokowego); te zaburzenia występowały częściej, jeśli leczenie trwało dłużej, niż 28 dni.	ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia dłuższego niż 28 dni. Każdego pacjenta leczonego dłużej niż 28 dni należy obserwować, czy nie wystąpią objawy anemii, kwasicy mleczanowej lub problemy ze wzrokiem.
--	---	--

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)
Zwiększone ryzyko zgonów u pacjentów z zakażeniami odcewnikowymi	Linezolid działa na grupę bakterii sklasyfikowanych jako „bakterie Gram dodatnie”. Czasem leczenie w przypadku zakażenia bakteriami gram dodatnimi powoduje rozwój bakterii gram ujemnych, powodujących zakażenia, które mogą prowadzić do zgonu. W przypadku powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej, linezolid może być stosowany u pacjentów z potwierdzonym lub podejrzanym zakażeniem mieszanym z bakteriami Gram ujemnymi tylko w przypadku, jeśli nie jest dostępne alternatywne leczenie. W takim przypadku jednocześnie musi być wdrożone leczenie przeciwko drobnoustrojom Gram ujemnym.

Brakujące informacje (*Missing information*)

Risk What is known

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Stosowanie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek	Ponieważ nie wiadomo jakie jest znaczenie kliniczne większej ekspozycji (do 10 razy) dwóch głównych metabolitów linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u takich pacjentów linezolid powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością i tylko w przypadku, kiedy uważa się że

	spodziewane korzyści przewyższą teoretyczne ryzyko.
Stosowanie w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby	Ograniczone dane wskazują, że rozkładanie (metabolizm) linezolidu nie jest zmieniony u pacjentów z niewydolnością wątroby umiarkowanego stopnia. Nie oceniano danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Linezolid jest metabolizowany w wyniku procesów nieenzymatycznych, tak więc jest mało prawdopodobne aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na jego metabolizm.
Ciąża i laktacja	Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały toksyczność reprodukcyjną, tak więc istnieje potencjalne ryzyko dla ludzi.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta dla tego produktu leczniczego można znaleźć na stronie Agencji Leków, która wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tego produktu.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Nie dotyczy.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Wersja dokumentu (<i>Version</i>)	Data (<i>Date</i>)	Zagadnienie (<i>Safety Concerns</i>)	Komentarze (<i>Comment</i>)
01	2015-09-09	Zidentyfikowane ryzyko Potencjalne ryzyko Brakujące informacje	Wersja pierwsza