

## **Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:**

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

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

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

Linezolid jest syntetycznym środkiem przeciwbakteryjnym należącym do nowej klasy leków przeciwdrobnoustrojowych - oksazolidynonów. *In vitro* działa na tlenowe bakterie Gram-dodatnie i drobnoustroje beztlenowe. Linezolid jest wskazany w leczeniu pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że jest wywołane przez wrażliwe bakterie Gram dodatnie. Przy ustaleniu, czy linezolid jest odpowiednim sposobem leczenia, należy wziąć pod uwagę wyniki badań mikrobiologicznych oraz informacje na temat występowania oporności na środki przeciwbakteryjne wśród bakterii Gram-dodatnich. Linezolid nie działa na zakażenia wywołane drobnoustrojami Gram-ujemnymi. Konieczne jest jednoczesne rozpoczęcie swoistego leczenia przeciw bakteriom Gram-ujemnym, jeśli udokumentowano lub podejrzewa się zakażenie tymi bakteriami. Linezolid jest wskazany w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich tylko wtedy, gdy badania mikrobiologiczne wykazały, że zakażenie jest spowodowane przez wrażliwe bakterie Gram-dodatnie. Linezolid nie działa na zakażenia wywołane drobnoustrojami Gram-ujemnymi. U pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich linezolid powinien być stosowany tylko w przypadku rozpoznanej lub możliwej koinfekcji bakteriami Gram-ujemnymi, jeśli nie ma dostępnego alternatywnego leczenia. W tych okolicznościach należy jednocześnie rozpocząć leczenie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym. Stosowanie linezolidu należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych po konsultacji z odpowiednim specjalistą, takim jak mikrobiolog lub specjalista chorób zakaźnych. Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od regionu geograficznego i czasu. W związku z tym przydatne są informacje na temat oporności z danego terenu/obszaru, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli występowanie oporności w danym miejscu jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa. Pozaszpitalne zapalenie płuc jest jedną z najczęstszych chorób zakaźnych i stanowi istotną przyczynę śmiertelności i zachorowalności na całym świecie. Powoduje ono trudności z oddychaniem, gorączkę, bóle w klatce piersiowej i kaszel. Pozaszpitalne zapalenie płuc powstaje w sytuacji, gdy obszary płuc, które wchłaniają tlen (pęcherzyki płucne) z atmosfery wypełniają się płynem i nie mogą skutecznie działać. Szpitalne zapalenie płuc jest definiowane jako zapalenie płuc, które występuje po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala, ale bez inkubacji w chwili przyjęcia.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich są częste, a powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich stanowią bardziej skrajny koniec tego spektrum klinicznego, obejmując szeroki zakres prezentacji klinicznych takich jak głębokie zakażenie, konieczność interwencji chirurgicznej, obecność ogólnoustrojowych objawów posocznicy, obecność chorób współistniejących powodujących powikłania, towarzysząca neutropenia, towarzyszące niedokrwienie, martwica tkanek, oparzenia i ukąszenia. *Staphylococcus aureus* stanowi najczęstszą przyczynę zakażeń skóry i tkanek miękkich na wszystkich kontynentach.

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

Linezolid Accord, roztwór do infuzji to generyczna/odtworcza wersja produktu referencyjnego Zyvoxid®, roztwór do infuzji, dopuszczonego od lat w UE i USA. Bezpieczeństwo i skuteczność produktów zawierających tę substancję czynną wykazano w trakcie stosowania klinicznego.

Kilka badań nad linezolidem zostało opublikowanych na stronie internetowej FDA, w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) dopuszczonej w UE, a także w różnych odniesieniach bibliograficznych. Badania te wykazały skuteczność i bezpieczeństwo produktu.

W niektórych badaniach opisano skuteczność linezolidu w zatwierdzonych wskazaniach (w jednym przypadku pacjenci z klinicznym i udokumentowanym radiologicznie szpitalnym zapaleniem płuc zostali włączeni do randomizowanego, wieloośrodkowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby). W innym badaniu, dorosłych pacjentów z klinicznie udokumentowanymi powikłanymi zakażeniami skóry i struktur skórnych włączono do randomizowanego, wieloośrodkowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby, porównującego badane leki podawane dożylnie, a następnie leki podawane doustnie przez okres leczenia od 10 do 21 dni. W innych badaniach opisano możliwe interakcje (potencjalną interakcję z dekstrometorfanem badano u zdrowych ochotników), dane dotyczące bezpieczeństwa lub stosowania w populacji pediatrycznej (skuteczność linezolidu w dawce 10 mg/kg co 8 godzin) przy podawaniu dożylnym w porównaniu z wankomycyną (10-15 mg/kg co 6-24 godziny) w leczeniu zakażeń spowodowanych podejrzewanymi lub

zidentyfikowanymi drobnoustrojami Gram-dodatnimi (w tym szpitalne zapalenie płuc, powikłane zakażenia skóry i struktur skórnych, bakteremia związana z cewnikiem, bakteremia nieznanego pochodzenia, inne zakażenia) u dzieci od urodzenia do 11 roku życia. Wskaźniki wyleczenia klinicznego w ocenianej populacji wyniosły odpowiednio 89,3% (134/150) i 84,5% (60/71) dla linezolidu i wankomycyny (95% CI: -4,9, 14,6)).

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

Zgodnie z zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego opisano następujące niewiadome związane z korzyściami z leczenia:

- Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności linezolidu przy podawaniu przez okres dłuższy niż 28 dni.
- Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu u dzieci i młodzieży (<18 lat).

### VI.2.4 **Podsumowanie informacji dotyczących z bezpieczeństwa**

#### Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Obniżona liczba komórek krwi (mielosupresja)	<p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b></p> <p>U pacjentów otrzymujących linezolid zgłaszano występowanie mielosupresji (w tym niedokrwistość, leukopenia, pancytopenia i trombocytopenia). W przypadkach, w których znane są wyniki, po odstawieniu linezolidu parametry hematologiczne wzrosły do poziomów sprzed leczenia. Ryzyko tych działań wydaje się być związane z czasem trwania leczenia. Pacjenci w podeszłym wieku leczeni linezolidem mogą być obarczeni większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń składu krwi (dyskrazja) niż młodsi pacjenci. Trombocytopenia może występować częściej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od tego, czy są oni poddawani dializie czy nie. Dlatego też zaleca się ścisłe monitorowanie morfologii u: pacjentów, u których występowała wcześniej niedokrwistość, granulocytopenia lub trombocytopenia; którzy otrzymują jednocześnie leki mogące obniżać poziom hemoglobiny, zmniejszać liczbę krwinek lub wpływać niekorzystnie na liczbę lub funkcję płytek krwi; mają ciężką niewydolność nerek; otrzymują leczenie trwające dłużej niż 10-14 dni. Linezolid należy podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwe jest ścisłe monitorowanie poziomu</p>	<p>W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4</p> <p>Wymienione w punkcie 4.8</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>hemoglobiny, liczby krwinek i liczby płytek krwi. Jeśli w trakcie leczenia linezolidem wystąpi znaczna mielosupresja, należy przerwać leczenie, o ile kontynuowanie terapii nie jest absolutnie konieczne. W takim przypadku należy ściśle kontrolować morfologię krwi i wdrożyć odpowiednie strategie postępowania. Ponadto zaleca się cotygodniowe oznaczanie pełnej morfologii krwi (w tym stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz całkowita liczba leukocytów z wzorem odsetkowym krwinek białych) u pacjentów otrzymujących linezolid, niezależnie od wyjściowej morfologii krwi.</p> <p>W badaniach typu "compassionate use" (leczenie poza programem) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących linezolid przez okres dłuższy niż maksymalny zalecany czas terapii wynoszący 28 dni. Pacjenci ci częściej wymagali przetoczenia krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niedokrwistości wymagającej przetoczenia krwi, przy czym więcej przypadków dotyczyło pacjentów, którzy otrzymywali leczenie linezolidem przez ponad 28 dni.</p> <p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niedokrwistości syderoblastycznej. W przypadku znanego czasu wystąpienia, większość pacjentów leczono linezolidem przez okres dłuższy niż 28 dni. U większości pacjentów parametry wracały do normy całkowicie lub częściowo po odstawieniu linezolidu wraz z leczeniem niedokrwistości lub bez.</p> <p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b>  <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>  Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Mielosupresja</p>	
Kwasica mleczanowa	<p><b>Ostrzeżenie w punkcie 4.4</b>  Podczas stosowania linezolidu zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej. Pacjenci, u których</p>	<p>W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4  Wymienione w punkcie 4.8</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>występują objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej, w tym nawracające nudności lub wymioty, bóle brzucha, niskie wartości wodorowęglanów lub hiperwentylacja podczas przyjmowania linezolidu, powinni otrzymać natychmiastową pomoc medyczną. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, należy rozważyć zalety/korzyści z dalszego stosowania linezolidu w stosunku do potencjalnego ryzyka.</p> <p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b>  <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>            Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Kwasica mleczanowa</p>	
Neuropatia obwodowa	<p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b>            U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. Doniesienia te dotyczyły głównie pacjentów leczonych dłużej niż maksymalny zalecany okres wynoszący 28 dni. W przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej należy rozważyć dalsze stosowanie linezolidu w porównaniu z potencjalnym ryzykiem. Może wystąpić zwiększone ryzyko neuropatii, gdy linezolid jest stosowany u pacjentów otrzymujących obecnie lub niedawno leki przeciwgruźlicze.</p> <p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b>  <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>            Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Neuropatia obwodowa</p>	W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4 Wymienione w punkcie 4.8
Neuropatia nerwu wzrokowego	<p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b>            Objawy neuropatii nerwu wzrokowego i zapalenia nerwu wzrokowego, czasami prowadzące do utraty wzroku, obserwowano u pacjentów leczonych linezolidem. Doniesienia te dotyczyły przede wszystkim pacjentów leczonych</p>	W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4 Wymienione w punkcie 4.8

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>dłużej niż maksymalny zalecany okres wynoszący 28 dni.</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni być poinformowani, aby zgłaszać objawy zaburzeń widzenia, takie jak zmiany ostrości wzroku, zmiany widzenia kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się natychmiastowe badanie ze skierowaniem do okulisty w razie potrzeby. Jeśli pacjent przyjmuje linezolid dłużej niż zalecane 28 dni, należy regularnie sprawdzać czynność narządu wzroku. W przypadku wystąpienia neuropatii nerwu wzrokowego należy rozważyć dalsze stosowanie linezolidu w porównaniu z potencjalnym ryzykiem.</p> <p>Może wystąpić zwiększone ryzyko neuropatii, gdy linezolid jest stosowany u pacjentów otrzymujących obecnie lub niedawno leki przeciwgruźlicze.</p> <p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b> <i>Zaburzenia oka</i></p> <p>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Neuropatia nerwu wzrokowego.</p>	
Zespół serotoninowy	<p><b>Przeciwwskazania w punkcie 4.3</b></p> <p>Pacjenci przyjmujący którykolwiek z następujących leków: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, agoniści receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1</sub> (tryptany).</p> <p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b> <i>Zespół serotoninowy</i></p> <p>Istnieją doniesienia z monitorowania spontanicznego o występowaniu zespołu serotoninowego związanego z jednoczesnym stosowaniem linezolidu i środków serotoninergicznych, w tym leków przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Jednoczesne podawanie linezolidu i środków serotoninergicznych jest przeciwwskazane, z wyjątkiem przypadków, gdy takie leczenie jest niezbędne. W takich przypadkach</p>	

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>pacjenci powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów zespołu serotoninowego, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, hiperpireksja (bardzo wysoka gorączka), hiperrefleksja i zaburzenia koordynacji ruchów. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych, lekarz powinien rozważyć przerwanie podawania jednego lub obu leków; jeśli odstawiony zostanie środek serotonergiczny, mogą wystąpić objawy odstawienia.</p> <p><b>Interakcje w punkcie 4.5</b>  <i>Potencjalne interakcje serotonergiczne</i>  Potencjalne interakcje z dekstrometorfanem badano u zdrowych ochotników. Ochotnikom podawano dekstrometorfan (dwie dawki 20 mg podane w odstępie 4 godzin) z linezolidem lub bez. U zdrowych osób otrzymujących linezolid i dekstrometorfan nie obserwowano objawów zespołu serotoninowego (dezorientacja/splątanie, delirium/majaczenie, niepokój, drżenie, zaczerwienienie twarzy, obfite pocenie się, hiperpireksja). Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu: zgłoszono jeden przypadek pacjenta cierpiącego na objawy podobne do zespołu serotoninowego podczas przyjmowania linezolidu i dekstrometofanu, które ustąpiły po odstawieniu obu leków. Podczas klinicznego użycia linezolidu z lekami serotonergicznymi, w tym z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), opisywano przypadki zespołu serotoninowego. Z tego względu, chociaż jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane, wymagane jest monitorowanie pacjentów, u których konieczne jest leczenie linezolidem i środkami serotonergicznymi.</p>	

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b>  <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>            Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Zespół serotoninowy</p>	
Drgawki	<p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b>            U pacjentów leczonych linezolidem zgłaszano występowanie drgawek. W większości przypadków, w przeszłości występowały napady padaczkowe lub istniały czynniki ryzyka wystąpienia drgawek. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności powiadomienia lekarza o wystąpieniu napadów drgawkowych w przeszłości.</p> <p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b>  <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>            Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Drgawki</p>	<p>W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4            Wymienione w punkcie 4.8</p>
Toksyczność mitochondrialna	<p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b>            Linezolid hamuje syntezę białek mitochondrialnych. W wyniku tego hamowania mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i nerwów obwodowych). Działania te występują częściej, gdy lek jest stosowany dłużej niż 28 dni.</p>	<p>W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4</p>
Zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu w podgrupie pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikiem (ang. catheter-related infection – CRI), szczególnie bakteriami Gram-ujemnymi.	<p><b>Ostrzeżenia w punkcie 4.4</b>  <i>Śmiertelności w badaniu klinicznym u pacjentów z krwiopochodnymi zakażeniami związanymi z cewnikiem, wywołanymi przez bakterie Gram-dodatnie</i>            Większa od przewidywanej śmiertelność obserwowano u pacjentów leczonych linezolidem, w porównaniu z wankomycyną/dikloksacyliną/oksa-cyliną, w otwartym badaniu u ciężko chorych pacjentów z wewnątrznaczyniowymi zakażeniami związanymi z cewnikiem [78/363 (21,5%) vs 58/363 (16,0%)]. Głównym czynnikiem wpływającym na wskaźniki śmiertelności było</p>	<p>W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>wyjściowe zakażenie bakteriami Gram-dodatnimi. Wskaźniki śmiertelności były podobne u pacjentów z zakażeniami wywołanymi wyłącznie przez bakterie Gram-dodatnie (iloraz szans 0,96, 95% przedział ufności: 0,58-1,59), ale były znacznie wyższe (<math>p = 0,0162</math>) w grupie otrzymującej linezolid u pacjentów z innym patogenem lub bez patogenu na początku badania (iloraz szans 2,48, 95% przedział ufności: 1,38-4,46). Największe zwiększenie śmiertelności wystąpiły podczas leczenia i w ciągu 7 dni po odstawieniu badanego leku. Więcej pacjentów w grupie otrzymującej linezolid nabyło Gram-ujemne patogeny podczas badania i zmarło z powodu zakażenia wywołanego przez drobnoustroje Gram-ujemne i zakażenia wielobakteryjne. Dlatego w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid powinien być stosowany tylko u pacjentów z rozpoznaną lub możliwą koinfekcją bakteriami Gram-ujemnymi, jeśli nie ma dostępnych alternatywnych metod leczenia. W tych okolicznościach należy jednocześnie rozpocząć leczenie skierowane przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.</p>	
Wpływ na serce	<p><b>Wymienione w punkcie 4.8</b>  <i>Zaburzenia serca</i>  Rzadko: arytmia (częstoskurcz)</p>	W ChPL: wymienione w punkcie 4.8
Długotrwałe stosowanie	<p><b>Ostrzeżenie w punkcie 4.4</b>  <i>Badania kliniczne</i>  Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności linezolidu przy podawaniu przez okres dłuższy niż 28 dni.</p>	W ChPL: Ostrzeżenia w punkcie 4.4
Kobiety w ciąży i karmiące piersią	<p><b>Przeciwwskazania w punkcie 4.3</b>  Dane z badań na zwierzętach sugerują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego i w związku z tym należy przerwać karmienie piersią przed podaniem leku i przez cały okres leczenia.</p> <p><b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację w punkcie 4.6</b></p>	W ChPL: Przeciwwskazania w punkcie 4.3 Wpływ na płodność, ciążę i laktację w punkcie 4.6 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie w punkcie 5.3



Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Istnieje potencjalne ryzyko dla ludzi.</p> <p>Linezolid nie powinien być stosowany w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, tj. tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają teoretyczne ryzyko. Dane z badań na zwierzętach sugerują, że linezolid i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego i w związku z tym należy przerwać karmienie piersią przed podaniem leku i przez cały okres leczenia.</p> <p><b>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie w punkcie 5.3.</b></p> <p>Linezolid i jego metabolity są wydalane z mlekiem szczurów w okresie laktacji, a obserwowane stężenia były wyższe niż w osoczu matki.</p>	

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

Nie dotyczy.

**VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.