

7.2 Część VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego

7.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

W każdym roku u milionów ludzi stwierdza się choroby zakaźne. Wiele z nich wywołują bakterie (patogeny). Zakażenia bakteryjne leczy się antybiotykami. Istnieje wiele różnych klas antybiotyków – niektóre niszczą bakterie, zaś inne spowalniają ich rozwój.

7.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Linezolid jest antybiotykiem z grupy oksazolidynonów, które hamują wzrost niektórych bakterii (zarazków) wywołujących zakażenia. Linezolid stosuje się w leczeniu zapalenia płuc i niektórych zakażeń skóry i tkanki podskórnej u dorosłych. Jest to lek przeciwdrobnoustrojowy skuteczny zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń opornych na wankomycynę, wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie.

7.2.3 Część VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), dlatego jego stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane. Do ustalenia zalecanego bezpiecznego i skutecznego dawkowania konieczne są dalsze badania.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linezolidu podawanego dłużej niż przez 28 dni.

Kontrolowane badania kliniczne nie obejmowały pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami, zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą. Dlatego doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

7.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 7-5 Ważne rozpoznane zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (choroby pęcherzowe, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz obrzęk naczyńioruchowy)	W okresie po wprowadzeniu linezolidu do obrotu zgłaszano zaburzenia skóry jako działania niepożądane.	Ryzyko wystąpienia takich działań określone jest w punkcie „Działania niepożądane”.
Stosowanie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeniem schizoaaktywnym i ostrymi stanami splątania.	Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, guzem chromochłonnym nadnerczy, rakowiakiem, nadczynnością tarczycy, depresją w przebiegu choroby afektywnej	Jeśli niemożliwa jest ścisła obserwacja i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi pacjenta, linezolidu nie należy stosować u pacjentów z wymienionymi chorobami podstawowymi lub otrzymujących jednocześnie wymienione rodzaje produktów leczniczych:

dwubiegunowej, zaburzeniem schizoaktywnym i ostrymi stanami splątania	Linezolid może osłabiać aktywność szpiku kostnego, powodując zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, białych i płytek krwi.	Wydaje się, że ryzyko tych działań ma związek z czasem trwania terapii. Ryzyko osłabienia aktywności szpiku może być większe u pacjentów w podeszłym wieku niż u pacjentów młodszych. Zmniejszenie liczby płytek krwi może występować częściej u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niezależnie od tego, czy są dializowani. Dlatego ściśle kontrolowanie liczby krwinek zaleca się u pacjentów: ze stwierdzoną wcześniej zmniejszoną liczbą erytrocytów, krwinek białych i płytek krwi; otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zmniejszać stężenie hemoglobiny, liczbę krwinek lub niekorzystnie wpływać na liczbę albo czynność płytek krwi; z ciężką niewydolnością nerek; otrzymujących linezolid dłużej niż przez 10-14 dni. Linezolid można podawać tym pacjentom tylko wtedy, gdy możliwa jest ścisła kontrola stężenia hemoglobiny, liczby krwinek i płytek krwi.
Biegunka i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i>	Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym linezolidu, notowano występowanie ciężkiej biegunki z domieszką krwi i (lub) śluzu (związane ze stosowaniem antybiotyku zapalenie jelita grubego, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), które bardzo rzadko może prowadzić do zagrażających życiu powikłań.	Ważne jest uwzględnienie takiego rozpoznania u pacjentów, u których biegunka wystąpi w wyniku podawania jakiegokolwiek leku przeciwbakteryjnego. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, może być konieczne przerwanie leczenia linezolidem i wdrożenie odpowiedniego postępowania.
Kwasica mleczanowa	Istnieją doniesienia o nadmiernym zakwaszeniu krwi w wyniku stosowania linezolidu. Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi kwasicy mleczanowej są m.in. nawracające nudności lub wymioty, ból brzucha, małe stężenie wodorowęglanów lub hiperwentylacja.	Pacjenci, u których podczas leczenia linezolidem wystąpią objawy kwasicy mleczanowej, powinni otrzymać natychmiastową pomoc medyczną. Jeśli wystąpi kwasica mleczanowa, dalsze leczenie linezolidem należy uzależnić od oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zaburzenia mitochondrialne	Linezolid hamuje szczególne procesy w mitochondriach – „elektrowniach” w ludzkich komórkach. W wyniku tego mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak kwasica mleczanowa, niedokrwistość i neuropatia (nerwu wzrokowego i obwodowa). Objawy te występują częściej, jeśli lek stosuje się dłużej niż przez 28 dni.	Wydaje się, że ryzyko tych działań związanych jest z czasem trwania leczenia. W razie ich wystąpienia należy zastosować odpowiednie metody postępowania.
Zespół serotoninowy podczas jednoczesnego stosowania leków o działaniu serotoninergicznym	Wprawdzie nie jest znany mechanizm tej interakcji, ale linezolid hamuje działanie monoaminooksydazy A – enzymu odpowiedzialnego za rozkład serotoniny w mózgu. Uznaje się, że podawanie linezolidu pacjentom otrzymującym psychiatryczne leki o działaniu serotoninergicznym może spowodować gromadzenie się dużych ilości serotoniny w mózgu i jej działanie toksyczne. Określa się to jako zespół serotoninowy; do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą: zmiany psychiczne (splątanie, nadmierna aktywność, zaburzenia pamięci), skurcze mięśni, nadmierne pocenie się, dreszcze lub drżenia, biegunka, zaburzenia koordynacji i (lub) gorączka (FDA MedWatch 2011).	Linezolidu zasadniczo nie należy stosować u pacjentów otrzymujących leki serotoninergiczne, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne. Należy wówczas uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu serotoninowego.
Neuropatia obwodowa	Linezolid może powodować odczucie drętwienia lub mrowienia.	Należy zalecić każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy neuropatii obwodowej.
Neuropatia nerwu wzrokowego	Linezolid może powodować zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne widzenie, zmiana widzenia barw, trudności w dostrzeżeniu detali lub ubytki w polu widzenia.	Należy zalecić każdemu pacjentowi, aby zgłaszał objawy neuropatii nerwu wzrokowego. W takich wypadkach zaleca się bezzwłoczne skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne. Jeśli pacjent otrzymuje linezolid dłużej niż przez zalecane 28 dni, należy regularnie kontrolować u niego czynność narządu wzroku.
Drgawki	U pacjentów leczonych linezolidem notowano napady drgawkowe. W większości wypadków notowano występowanie w przeszłości drgawek lub czynników ryzyka.	Pacjenci powinni poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości drgawek.
Nadkażenie	Stosowanie antybiotyków może niekiedy powodować nadmierne namnożenie niewrażliwych drobnoustrojów. Na przykład w czasie badań klinicznych u około 3% pacjentów otrzymujących zalecane dawki linezolidu wystąpiła kandydoza	Jeśli w trakcie stosowania linezolidu wystąpi nadkażenie, należy zastosować odpowiednie leczenie.

(zakażenie grzybicze) związana ze stosowaniem leku.

Tabela 7-6 Ważne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznaje się to za potencjalne zagrożenie)
Hipoglikemia	Dostępne obecnie dane nie wskazują na konieczność minimalizacji takiego ryzyka.
Większa umieralność ciężko chorych pacjentów z zakażeniami bakteriami Gram-ujemnymi i zakażeniami mieszanymi związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych	W otwartym badaniu klinicznym u ciężko chorych pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez bakterie Gram-ujemne i zakażeniami mieszanymi, związanymi ze stosowaniem cewników dożylnych, obserwowano większą umieralność wśród pacjentów leczonych linezolidem w porównaniu z innymi antybiotykami. W powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich linezolid należy stosować tylko u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym jednoczesnym zakażeniem bakteriami Gram-ujemnymi wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia. W takich wypadkach koniecznie należy rozpocząć jednoczesne leczenie przeciw bakteriom Gram-ujemnym.
Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)	Inhibitory monoaminooksydazy (MAO) hamują rozpad niektórych substancji chemicznych w mózgu. Linezolid jest odwracalnym, niewybiórczym inhibitorem monoaminooksydazy. Dostępne są bardzo ograniczone dane z badań nad interakcjami leków i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą stwarzać ryzyko związane z hamowaniem MAO. W takich sytuacjach nie zaleca się stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie stanu pacjenta.
Zmieniona farmakokinetyka u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (szczególna grupa pacjentów)	Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny <30 ml/min) obserwowano 7–8-krotne zwiększenie narażenia na działanie dwóch głównych metabolitów linezolidu w osoczu. Nie ustalono znaczenia klinicznego tych obserwacji ze względu na ograniczoną obecnie liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Linezolid należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ze szczególną ostrożnością i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.
Zmieniona farmakokinetyka u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (szczególna grupa pacjentów)	Nie ustalono znaczenia klinicznego tych obserwacji ze względu na ograniczoną obecnie liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Nie oceniano farmakokinetyki linezolidu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (tj. klasa C wg Childa-Pugha). Ponieważ jednak linezolid jest metabolizowany z udziałem procesów nieenzymatycznych, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpłyną znacząco na jego metabolizm. Linezolid należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby ze szczególną ostrożnością i tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.
Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią	Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ linezolidu na reprodukcję. Istnieje ryzyko podczas stosowania leku u ludzi. Linezolidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, tzn. tylko jeśli spodziewana korzyść przewyższa teoretyczne ryzyko.
Zaburzenia płodności	Linezolid przemijająco zmniejszał płodność i powodował nieprawidłową morfologię plemników u dorosłych samców szczurów narażonych na

działanie linezolidu w stopniu podobnym do występującego u ludzi. Wpływ linezolidu na męski układ rozrodczy u ludzi nie jest znany.

Tabela 7-7 Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Dzieci i młodzież (<18 lat)	Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności linezolidu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), dlatego nie zaleca się stosowania linezolidu w tej grupie wiekowej. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia bezpiecznego i skutecznego dawkowania.
Stosowanie dłużej niż przez 28 dni	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego leku podawanego dłużej niż przez 28 dni. U pacjentów otrzymujących linezolid przez ponad 28 dni częściej notowano takie działania niepożądane, jak odczucie drętwienia, mrowienia lub niewyraźne widzenie.
Stosowanie u pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami lub zmianami na skutek niedokrwienia, ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą	Kontrolowane badania kliniczne nie obejmowały pacjentów ze stopą cukrzycową, odleżynami lub zmianami spowodowanymi niedokrwieniem, z ciężkimi oparzeniami lub zgorzelą. Dlatego doświadczenie dotyczące stosowania linezolidu w takich przypadkach jest ograniczone.

7.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka

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.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

7.2.6 Część VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie ma.

7.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych do planu zarządzania ryzykiem