

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linezolid Krka 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de linezolid.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco y biconvexo. Dimensiones: 18 x 9 mm aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Neumonía nosocomial

Neumonía adquirida en la comunidad

Linezolid está indicado en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial cuando se sabe o se sospecha que está causada por bacterias Gram-positivas sensibles.

Para determinar si linezolid es un tratamiento apropiado, deben tenerse en cuenta los resultados de los pruebas microbiológicas o la información sobre la prevalencia de la resistencia a los antibióticos entre las bacterias Gram-positivas (ver sección 5.1, microorganismos).

Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos patógenos Gram-negativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección mixta por microorganismos Gram-negativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos Gram-negativos.

Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos (ver sección 4.4).

Linezolid está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos sólo cuando en las pruebas microbiológicas se ha constatado que la infección está causada por bacterias Gram-positivas sensibles.

Linezolid carece de actividad frente a las infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos. Linezolid sólo debe usarse en pacientes con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos cuando se sospeche o se tenga la certeza de una coinfección por microorganismos Gram-negativos si no se dispone de opciones terapéuticas alternativas (ver sección 4.4). En estas circunstancias se debe iniciar el tratamiento concomitante frente a los microorganismos Gram-negativos.

El tratamiento con linezolid sólo debe iniciarse en el ámbito hospitalario y después de consultar a un especialista apropiado, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para iniciar el tratamiento con linezolid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden cambiar a cualquiera de las presentaciones orales si están indicadas clínicamente. En tales circunstancias no es necesario un ajuste posológico ya que el linezolid tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 100%.

Dosis recomendadas y duración del tratamiento en adultos

La duración del tratamiento depende del microorganismo patógeno, el lugar de infección y su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Las siguientes recomendaciones sobre la duración del tratamiento son un reflejo de las usadas en los ensayos clínicos. Es posible que para algunos tipos de infección sean adecuadas unas pautas terapéuticas más cortas, aunque no se han evaluado en ensayos clínicos.

La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid administrado en periodos superiores a 28 días (ver sección 4.4).

No es necesario un aumento de la dosis recomendada ni de la duración del tratamiento para infecciones asociadas a bacteriemia.

Las recomendaciones posológicas son las siguientes:

Infecciones	Posología	Duración del tratamiento
Neumonía nosocomial	600 mg, 2 veces al día	10-14 días consecutivos
Neumonía adquirida en la comunidad		
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	600 mg, 2 veces al día	

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del linezolid en niños y adolescentes (<18 años) no ha sido establecida. (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de la creatinina [Cl_{Cr}] <30 ml/min)

No se requiere ajuste de la dosis. Puesto que se desconoce la importancia clínica de una exposición mayor (hasta 10 veces) a los dos metabolitos principales del linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave, linezolid debe usarse con precaución en estos pacientes y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

Puesto que cerca del 30% de la dosis de linezolid se elimina durante las 3 horas de la hemodiálisis, linezolid sólo debe administrarse después de la diálisis en este tipo de pacientes. Los principales metabolitos de linezolid son eliminados en parte durante la hemodiálisis, aunque las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente muy superiores después de la diálisis a las observadas en pacientes con una función renal normal o una insuficiencia renal leve o moderada.

Por tanto, linezolid debe usarse con una precaución especial en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

Hasta la fecha, no hay experiencia en la administración de linezolid a pacientes sometidos a una diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (distintos a la hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis. No obstante, existen pocos datos clínicos y se recomienda usar linezolid sólo en aquellos pacientes en los que se considera que los efectos beneficiosos previsibles superan el riesgo teórico (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

La dosis recomendada de linezolid debe administrarse dos veces al día.

Vía de administración: Oral.

Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Linezolid no debe usarse en pacientes que se estén medicando con inhibidores de las monoaminooxidasas A o B (como fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) o en las dos semanas posteriores a tomar estos medicamentos.

A menos que se disponga de instalaciones para una estricta vigilancia y control de la presión arterial, linezolid no debe administrarse a pacientes con las siguientes enfermedades subyacentes o bajo los siguientes tipos de tratamientos concomitantes:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, enfermedad bipolar, trastornos esquizoafectivos, estados de confusión aguda.
- Pacientes que toman alguno de los siguientes fármacos: inhibidores de la recaptación de serotonina (ver sección 4.4), antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ de la serotonina (triptanes), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluidos broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (como epinefrina y norepinefrina), dopaminérgicos (como dopamina y dobutamina), petidina o buspirona.

Los datos en animales indican que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Se ha notificado mielosupresión (incluida anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los casos en los que se efectuó seguimiento, se ha constatado que los parámetros hematológicos afectados se normalizan cuando se suspende el tratamiento. Parece existir una relación entre el riesgo de estos efectos y la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada en tratamiento con linezolid pueden presentar un mayor riesgo de experimentar discrasias sanguíneas que los pacientes más jóvenes. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, independientemente de si están sometidos a diálisis o no. Por lo tanto, se recomienda un estricto control del hemograma en pacientes que: presentan anemia previa, granulocitopenia

o trombocitopenia; reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o que reduzca el recuento o que afecte de forma adversa al recuento o a la función plaquetaria; presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Sólo debe administrarse linezolid a estos pacientes si es posible realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe suspenderse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso se realizará un control exhaustivo del hemograma y se aplicarán las estrategias terapéuticas apropiadas.

Se recomienda además realizar un hemograma completo semanal (que incluya hemoglobina, plaquetas y recuento y fórmula leucocitaria) en los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

En estudios de uso compasivo se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con más frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado después de la comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes tratados con linezolid durante más de 28 días.

Se han notificado casos de anemia sideroblástica durante la experiencia post-comercialización. En los casos en los que se conoce el momento del comienzo, la mayoría de los pacientes fueron tratados durante más de 28 días. La mayoría de los pacientes se recuperaron total o parcialmente tras la interrupción del tratamiento con linezolid, con o sin tratamiento para la anemia.

Desequilibrio de la mortalidad en un ensayo clínico en pacientes con infecciones vasculares por Gram - positivos relacionadas con el catéter

En un estudio abierto en pacientes graves con infecciones relacionadas con catéteres intravasculares se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a los tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la mortalidad fue el estado basal de infección por Grampositivos. La mortalidad fue similar en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (*odds ratio* 0,96; intervalo de confianza al 95%: 0,58-1,59), pero fueron significativamente mayores ($p = 0,0162$) en el grupo tratado con linezolid para los pacientes infectados por otro microorganismo o en los que no se aisló ninguno en el periodo basal (*odds ratio* 2,48; intervalo de confianza al 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y en los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento del estudio. En el grupo tratado con linezolid hubo más pacientes infectados por microorganismos Gram-negativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por estos microorganismos y por infecciones polimicrobianas. Por tanto, linezolid sólo debe usarse en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una coinfección conocida o posible por microorganismos Gram-negativos si no existen otras opciones terapéuticas alternativas (ver sección 4.1). En estas circunstancias hay que iniciar concomitantemente el tratamiento frente a los microorganismos gramnegativos.

Diarrea y colitis asociada a antibióticos

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, incluido linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibiótico. Si se sospecha o confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado suspender la administración de linezolid y aplicar las medidas terapéuticas apropiadas.

Se han notificado diarrea asociada a antibióticos y colitis asociada a antibióticos, incluida la colitis pseudomembranosa y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, y su intensidad puede ir de diarrea leve a colitis mortal. Por ello, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea intensa durante o después del uso de linezolid. Si existe sospecha o confirmación de diarrea asociada a antibióticos o colitis asociada a antibióticos, se

debe suspender el tratamiento actual con antibióticos, incluido linezolid, e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. En esta situación están contraindicados los inhibidores del peristaltismo.

Acidosis láctica

Se ha notificado acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que durante el tratamiento con linezolid desarrollen signos y síntomas de acidosis metabólica, como náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, concentración baja de bicarbonato o hiperventilación, deben recibir atención médica inmediata. Si se produce acidosis láctica se deben valorar los beneficios de la continuación del tratamiento con linezolid frente a los riesgos potenciales

Disfunción mitocondrial

Linezolid inhibe la síntesis proteica mitocondrial. Como resultado de esta inhibición pueden producirse acontecimientos adversos, tales como acidosis láctica, anemia y neuropatía (óptica y periférica); estos acontecimientos son más frecuentes cuando la duración del tratamiento es superior a 28 días.

Síndrome serotoninérgico

Se han recibido notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociado a la administración conjunta de linezolid y serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La administración conjunta de linezolid y serotoninérgicos está, por tanto, contraindicada (ver sección 4.3), excepto cuando se considere esencial. En estos casos debe efectuarse un control estricto de los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico, como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si se observan signos o síntomas, el médico debe considerar la suspensión de uno o de ambos fármacos; si se retira el serotoninérgico concomitante pueden aparecer síntomas de abstinencia

Neuropatía óptica y periférica

Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con linezolid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante periodos superiores al máximo recomendado de 28 días .

Se deberá advertir a todos los pacientes que comuniquen cualquier síntoma de alteración visual, como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En estos casos se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y derivar al paciente al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser examinada regularmente en cualquier paciente tratado con linezolid durante un período superior a los 28 días recomendados.

La continuación del tratamiento con linezolid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica deberá ser valorada frente a los posibles riesgos existentes .

Puede existir un mayor riesgo de neuropatías cuando se utiliza linezolid en pacientes que actualmente están tomando o que han tomado recientemente medicación antimicobacteriana para el tratamiento de la tuberculosis.

Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con linezolid. La mayor parte de estos casos presentaban antecedentes de crisis epilépticas o factores de riesgo asociados. Se pedirá a los pacientes que informen a su médico si presentan antecedentes de este tipo.

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis usadas para el tratamiento antibiótico. Existen muy pocos datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid en pacientes con patologías subyacentes o en tratamiento concomitante con fármacos que podrían incrementar el riesgo por una inhibición de las MAO. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que se realice un seguimiento y control estricto del paciente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Uso junto con alimentos ricos en tiramina

Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver sección 4.5).

Sobreinfección

No se han evaluado en estudios clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal.

Ocasionalmente el uso de antibióticos puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos presenta candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento se tomarán las medidas pertinentes.

Poblaciones especiales

Linezolid debe utilizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y únicamente si el beneficio esperado se considera superior al riesgo teórico (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se recomienda administrar linezolid a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si el beneficio esperado se considera superior al riesgo teórico (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos sobre la fertilidad

En los estudios realizados en ratas adultas macho, con niveles de exposición al linezolid similares a los esperados en seres humanos, se vio una disminución reversible de la fertilidad y se indujo una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor en varones (ver sección 5.3).

Ensayos clínicos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra durante periodos más prolongados de 28 días.

Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decúbito o lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena.

Así pues, la experiencia en la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías es limitada.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes que pueden implicar un riesgo por la inhibición de la monoaminoxidasa son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se garantice una estricta vigilancia y control del paciente (ver sección 4.3 y 4.4).

Interacciones potenciales que producen elevación de la presión sanguínea

Linezolid intensificó el efecto hipertensor producido por la pseudoefedrina y el clorhidrato de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración concomitante de linezolid con pseudoefedrina o clorhidrato de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la presión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que producen pseudoefedrina o fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que, si se administra linezolid conjuntamente con vasopresores como los dopaminérgicos, se ajusten las dosis de éstos cuidadosamente para lograr la respuesta deseada.

Interacciones serotoninérgicas potenciales

Se estudió la posible interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano en voluntarios sanos. Los voluntarios fueron tratados con dextrometorfano (dos dosis de 20 mg con una diferencia de 4 horas) con o sin linezolid. No se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperpirexia) en los voluntarios sanos tratados con linezolid y dextrometorfano.

Experiencia poscomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentó síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico durante la toma de linezolid y dextrometorfano que remitieron con la suspensión de ambos fármacos.

Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico con el uso clínico conjunto de linezolid e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por tanto, aunque la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3), el manejo de los pacientes, para los que la administración concomitante de linezolid y serotoninérgicos es esencial, se describe en la sección 4.4.

Utilización junto con alimentos ricos en tiramina

No se observó una respuesta presora significativa en los voluntarios tratados con linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto indica que únicamente hay que evitar la ingestión de cantidades excesivas de alimentos o bebidas con un alto contenido en tiramina (como queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja).

Medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P450

Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas humanas de CYP clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, con linezolid no son previsible interacciones farmacológicas por inducción de CYP450.

Rifampicina

Se estudió el efecto de la rifampicina a través de la farmacocinética de linezolid en 16 voluntarios adultos sanos de sexo masculino a los que se administró linezolid 600 mg dos veces al día durante 2,5 días con y sin rifampicina 600 mg una vez al día durante 8 días. Rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de linezolid un promedio del 21% [IC al 90%: 15, 27] y una media del 32% [IC al 90%: 27, 37], respectivamente. Se desconocen el mecanismo de esta interacción y su importancia clínica.

Warfarina

La administración simultánea de linezolid y warfarina en estado estacionario produjo una reducción del 10% del índice internacional normalizado (INR) máximo medio y una disminución del 5% del área bajo la curva (AUC) del INR. Los datos procedentes de pacientes tratados con warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la significación clínica, si la hubiere, de estos resultados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos limitados sobre la utilización de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3). Existe un riesgo potencial en seres humanos.

Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, es decir, solamente si el posible efecto beneficioso es superior al riesgo teórico .

Lactancia

Los datos en animales indican que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento .

Fertilidad

En estudios con animales, linezolid causó una reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos o síntomas de alteración visual (tal y como se describe en las secciones 4.4 y 4.8) mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

La tabla siguiente ofrece una relación de las reacciones adversas al medicamento con frecuencias basadas en todos los datos causalísticos de los estudios clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid durante un máximo de 28 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (8,4%), cefalea (6,5%), náuseas (6,3%) y vómitos (4,0%).

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco y notificadas con más frecuencia que obligaron a suspender el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes suspendió el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco.

En la tabla se incluyen en la categoría de frecuencia "no conocida" otras reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización, ya que la frecuencia real no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes (= 1/10)
- Frecuentes (de = 1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (de = 1/1.000 a < 1/100)
- Raros (de = 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raros (< 1/10.000)
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (=1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100)	Raros (=1/10.000 a <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, infecciones fúngicas	vaginitis	colitis asociada a los antibióticos, colitis pseudomembranosa *		-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia* [†]	leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia	pancitopenia*		mielosupresión*, anaemia sideroblástica *
Trastornos del					anafilaxia

sistema inmunológico					
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiponatremia			acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, disgeusia (gusto metálico), mareos	convulsiones*, hipoestesia, parestesia			síndrome serotoninérgico**, neuropatía periférica*
Trastornos oculares		visión borrosa *	defectos en el campo visual *		neuropatía óptica*, neuritis óptica*, pérdida de visión*, cambios en la agudeza visual*, cambios en la visión de los colores *
Trastornos del oído y del laberinto		acúfenos			
Trastornos cardiacos		arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	hipertensión	ataques isquémicos transitorios, flebitis, tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal localizado o general, estreñimiento, dispepsia	pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, sequedad de boca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	cambio del color superficial de los dientes		
Trastornos hepato biliares	valores anormales de las pruebas de la función hepática ; incremento de las AST, ALT o fosfatasa alcalina	incremento de la bilirrubina total			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, sarpullido	urticaria, dermatitis, diaforesis			reacciones vesiculares como las descritos como síndrome de Stevens-Johnson, angiedema,

					alopecia
Trastornos renales y urinarios	incremento de BUN	fallo renal, incremento de creatinina, poliuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		trastornos vulvovaginales			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, dolor localizado	escalofríos, cansancio, dolor localizado en el sitio de la inyección, aumento de sed			
Exploraciones complementarias	<u>Bioquímica</u> Aumento de LDH, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato.	<u>Bioquímica</u> Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de cloruro.			
	<u>Hematología</u> neutrofilia o eosinofilia. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos.	<u>Hematología</u> Aumento del recuento de reticulocitos. Disminución de neutrófilos.			

* Ver sección 4.4

** Ver secciones 4.3 y 4.5

† Ver más abajo

Las siguientes reacciones adversas a linezolid se consideraron graves en casos aislados: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

† En ensayos clínicos controlados, en los que se administró linezolid durante un máximo de 28 días, el 2,0% de los pacientes notificó anemia. En un programa de uso compasivo en pacientes con infecciones potencialmente mortales y enfermedades concomitantes subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrolló anemia con el tratamiento de linezolid durante = 28 días fue del 2,5% (33/1326) en comparación

con el 12,3% (53/430) con el tratamiento > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionada con la medicación y que requirió transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados = 28 días y del 15% (8/53) en los tratados durante > 28 días.

Población pediátrica

Los datos de seguridad provenientes de estudios clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican ninguna observación nueva que sugiera que las características de seguridad de linezolid en la población pediátrica difieran de las de la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se conocen antídotos específicos.

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil: se aconseja instaurar medidas de apoyo y mantener la filtración glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, aunque no se dispone de datos sobre la eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos principales metabolitos del linezolid también se eliminan en cierto grado con la hemodiálisis.

Los signos de toxicidad en ratas tras la administración de 3.000 mg/kg/día de linezolid fueron disminución de la actividad y ataxia, mientras que los perros tratados con 2.000 mg/kg/día presentaron vómitos y temblores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos.
Código ATC: J01X X08

Mecanismo de acción

Linezolid es un antibiótico sintético perteneciente a una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas. Posee actividad *in vitro* frente a bacterias Gram-positivas aerobias y anaerobias. Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de las proteínas bacterianas a través de un mecanismo de acción específico: se une a un lugar del ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, que es un componente esencial del proceso de traducción.

In vitro, el efecto postantibiótico (EPA) de linezolid para *Staphylococcus aureus* fue de unas 2 horas. En modelos animales el EPA *in vivo* fue de 3,6 y 3,9 horas para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. En estudios con animales el parámetro farmacodinámico clave de eficacia fue el tiempo durante el que la concentración plasmática de linezolid fue superior a la concentración inhibidora mínima (CMI) del microorganismo.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración inhibidora mínima (CMI) fijados por el Comité Europeo de antibiogramas (EUCAST) son Sensibles ≤ 4 mg/L y Resistente > 4 mg/L.

Los puntos de corte no relacionados con ninguna especie concreta se determina primordialmente basándose en los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y no dependen de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Sólo se usan para microorganismos a los que no se les ha adjudicado un punto de corte específico y no para las especies en las que no se recomienda la realización de antibiogramas.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según la región geográfica y en virtud del tiempo y se debería obtener información local de las resistencias en especies seleccionadas, sobre todo en el caso de infecciones graves. Si es necesario, debe procurarse el asesoramiento de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que se ponga en cuestión la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones.

Categoría
<u>Microorganismos sensibles</u> Aerobios Grampositivos: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Estafilococos coagulasa negativos <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Estreptococos grupo C Estreptococos grupo G Anaerobios Grampositivos: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> especies
<u>Microorganismos resistentes</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.

* La eficacia clínica ha sido demostrada con cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas. Donde linezolid muestra actividad *in vitro* contra *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, existe poca información para demostrar la eficacia clínica.

Resistencia

Resistencia cruzada

El mecanismo de acción linezolid difiere del de otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con cepas de origen clínico aisladas (incluidos los estafilococos resistentes a la meticilina, los enterococos resistentes a la vancomicina y los estreptococos resistentes a la penicilina y a la eritromicina) indican que linezolid es normalmente activo frente a microorganismos resistentes a una o más clases de antibióticos.

La resistencia a linezolid está asociada a mutaciones puntuales en el gen que codifica el ARNr de 23S.

Al igual que lo documentado para otros antibióticos usados en pacientes con infecciones difíciles de tratar o durante periodos prolongados, con linezolid se han observado reducciones emergentes en la sensibilidad.

Se ha notificado resistencia a linezolid en enterococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. Esto se ha relacionado generalmente con sesiones prolongadas del tratamiento y la presencia de materiales protésicos o abscesos no drenados. Cuando en el hospital se detectan microorganismos resistentes a los antibióticos es importante reforzar las políticas de control antiinfeccioso.

Información de ensayos clínicos

Población pediátrica

En un estudio abierto se comparó la eficacia de linezolid (10 mg/kg cada 8 horas) con la de la vancomicina (10–15 mg/kg cada 6–24 h) en el tratamiento de infecciones cuya causa sospechada o demostrada fueron microorganismos Gram-positivos resistentes (incluida la neumonía nosocomial, infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia de origen desconocido y otras infecciones) en niños de 0 a 11 años de edad. Las tasas de curación clínica en la población clínicamente evaluable fueron del 89,3% (134/150) y del 84,5% (60/71) para linezolid y la vancomicina, respectivamente (IC al 95%: –4,9, 14,6).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Linezolid contiene principalmente (S)–Linezolid, que es biológicamente activo y se metaboliza formando derivados inactivos.

Absorción

Linezolid se absorbe rápida y extensamente con la administración oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en las 2 horas posteriores a la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de linezolid es completa, aproximadamente del 100% (estudio cruzado de dosificación oral e intravenosa). La absorción no se ve afectada de forma significativa por los alimentos, y la absorción de la suspensión oral es similar a la alcanzada con los comprimidos recubiertos con película .

Tras la administración intravenosa de 600 mg de linezolid dos veces al día, las C máx y C mín plasmáticas (media y [desviación estándar]) determinadas en estado de equilibrio estacionario fueron de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente .

En otro estudio, tras administrar 600 mg dos veces al día por vía oral hasta alcanzar el estado de equilibrio, C máx y C mín fueron de 21,2 [5,8] mg/l y 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Las concentraciones en estado de estacionario se alcanzaron al segundo día de administración.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado de equilibrio en adultos sanos es de 40-50 litros y se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas se sitúa alrededor de un 31% y no depende de la concentración.

En estudios con voluntarios, las concentraciones de linezolid con dosis repetidas se determinaron en diversos líquidos corporales de un número limitado de pacientes. Las proporciones de linezolid en saliva y sudor frente al plasma fueron de 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. Las proporciones en el líquido de revestimiento epitelial y de las células alveolares del pulmón determinadas con C_{máx} en estado de equilibrio fueron de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente. En un estudio a pequeña escala en pacientes con derivación ventrículooperitoneal sin inflamación meníngea significativa, la relación entre linezolid en el líquido cefalorraquídeo y el plasma a C máx fue de 0,7:1,0 con dosis múltiples de linezolid .

Biotransformación

Linezolid se metaboliza principalmente por oxidación del anillo morfolínico, dando lugar mayoritariamente a la formación de dos metabolitos inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto: el ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) y la hidroxietilglicina (PNU-142586). La hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito predominante en el ser humano y se cree que se forma a través de un proceso no enzimático. El metabolito ácido aminoetoxiacético (PNU-143000) es menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

En pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada linezolid en estado de equilibrio se elimina principalmente por la orina como PNU-142586 (40%), fármaco inalterado (30%) y PNU-143000 (10%). Prácticamente no se halla linezolid inalterado en las heces, mientras que aproximadamente un 6% y 3% de cada dosis aparece como PNU-142586 y PNU-143000, respectivamente. La semivida de eliminación de linezolid es de 5-7 horas.

El aclaramiento extrarrenal constituye aproximadamente el 65% del aclaramiento total de linezolid. Al incrementar la dosis de linezolid se observa una pequeña falta de linealidad en el aclaramiento, que parece deberse a que el aclaramiento renal y el extrarrenal disminuyen a medida que aumenta la dosis de linezolid. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento es pequeña y no se refleja en la semivida de eliminación aparente.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se observó un aumento de la exposición a los dos metabolitos principales de linezolid de 7-8 veces con la administración de una dosis única de 600 mg. No obstante, no se incrementó el AUC del fármaco inalterado. Aunque existe un cierto grado de eliminación de los principales metabolitos de linezolid con la diálisis, la concentración plasmática de los metabolitos fue considerablemente aún más elevada después de la diálisis con dosis únicas de 600 mg que la observada en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales estaban sometidos regularmente a diálisis, las concentraciones plasmáticas máximas de los dos metabolitos principales tras varios días de tratamiento fueron 10 veces superiores a las observadas en pacientes con función renal normal. En cambio las concentraciones plasmáticas máximas de linezolid no se modificaron.

Aun no se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones porque los datos de seguridad disponibles en la actualidad no son suficientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática: Se dispone de datos limitados que indican que la farmacocinética de Linezolid, PNU-143000 y PNU-142586 no se ve alterada en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh de clase A o B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C) no se ha evaluado la farmacocinética de linezolid. Sin embargo, como linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, no es de esperar que el deterioro de la función hepática altere significativamente su metabolismo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (menores de 18 años de edad): Los datos de seguridad y eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años de edad) son insuficientes y, por tanto, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad (ver sección 4.2). Para establecer recomendaciones posológicas seguras y eficaces es necesario llevar a cabo estudios adicionales. Estudios farmacocinéticos indican que con dosis únicas y repetidas en niños (de 1 semana a 12 años de edad) el aclaramiento de linezolid (tomando como base los kg de peso corporal) fue mayor en pacientes pediátricos que en adultos, pero disminuyó al aumentar la edad.

En niños de 1 semana a 12 años de edad, la administración diaria de 10 mg/kg cada 8 horas dio lugar a una exposición similar a la alcanzada tras la administración de 600 mg dos veces al día en adultos.

En neonatos de hasta 1 semana de edad, el aclaramiento sistémico de linezolid (tomando como base los kg de peso corporal) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por tanto, los neonatos que reciben a diario 10 mg/kg cada 8 horas tendrían la mayor exposición sistémica en el primer día después del nacimiento. Sin embargo, no se espera una acumulación excesiva con este régimen posológico durante la primera semana de vida ya que el aclaramiento aumenta rápidamente durante ese periodo.

En adolescentes (12 a 17 años de edad) la farmacocinética de linezolid fue similar a la de los adultos tras la administración de una dosis de 600 mg. Por tanto, en adolescentes que reciben una dosis de 600 mg cada 12 horas diariamente la exposición será similar a la de los adultos tratados con la misma dosis.

En pacientes pediátricos con derivación ventriculoperitoneal tratados con 10 mg/kg de linezolid cada 12 u 8 horas, se observaron concentraciones variables de linezolid en el líquido cefalorraquídeo (LCR), tanto con dosis únicas como repetidas. No se alcanzaron ni mantuvieron concentraciones terapéuticas en el LCR de forma sistemática. Por tanto, no se recomienda usar linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones del sistema nervioso central.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética de linezolid no se altera significativamente en pacientes de 65 años o mayores.

Mujeres: Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente inferior al de los hombres y el aclaramiento medio se reduce aproximadamente un 20% cuando se corrige según el peso corporal. La concentración plasmática en mujeres es algo mayor, lo que puede atribuirse en parte a las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, y debido a que la semivida media de linezolid no es significativamente distinta entre hombres y mujeres, no se espera que la concentración plasmática en mujeres sea sustancialmente superior a aquellas que se sabe que son bien toleradas; por tanto, no se requiere ajuste de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Linezolid disminuyó la fertilidad y la actividad reproductora de las ratas macho con niveles de exposición aproximadamente iguales a los previstos en humanos. En animales sexualmente maduros estos efectos fueron reversibles. Sin embargo, en los animales jóvenes tratados con linezolid durante casi todo el periodo de maduración sexual, dichos efectos no revirtieron. En los testículos de ratas adultas macho se observaron morfologías espermáticas anormales e hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales del epidídimo. Linezolid parece afectar la maduración de espermatozoides en la rata. Los suplementos de testosterona no produjeron ningún efecto sobre las alteraciones de la fertilidad provocadas por linezolid. En perros tratados durante un mes no se observó hipertrofia del epidídimo, aunque se observaron cambios en el peso de la próstata, los testículos y el epidídimo.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y ratones no evidenciaron efectos teratógenos con concentraciones de exposición equivalentes o 4 veces superiores a las previstas en el ser humano. Las mismas concentraciones de linezolid causaron toxicidad materna en ratones y se relacionaron con un incremento de la mortalidad embrionaria que incluyó la pérdida total de la camada, disminución del peso corporal fetal y exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones esterales en la cepa de ratones. En ratas se observó una ligera toxicidad materna a exposiciones inferiores a las esperadas en clínica. Se observó una toxicidad fetal leve, manifestada por una disminución del peso corporal fetal, una reducción en la osificación de las esternebras, una menor supervivencia de las crías y leves retrasos de la maduración. Al aparear estas mismas crías, se evidenció un incremento reversible y dependiente de la dosis de las pérdidas preimplantación, con la correspondiente disminución de la fertilidad. En conejos se observó una disminución del peso corporal fetal sólo cuando existió toxicidad materna (signos clínicos, menor ganancia del peso corporal y menor consumo de alimento) con concentraciones de exposición bajas, 0,06 veces la exposición prevista en el ser humano, conforme a las AUC. Se sabe que esta especie es sensible a los efectos de los antibióticos.

Linezolid y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes y se observan concentraciones superiores a las del plasma materno.

Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros.

En ratas tratadas con linezolid 80 mg/kg/día por vía oral durante 6 meses también se observó una degeneración axonal del nervio ciático mínima o leve, no reversible; también se observó degeneración mínima del nervio ciático en un macho tratado con esta dosis en una necropsia intermedia realizada a los 3

meses. Se realizó una evaluación morfológica de sensibilidad en los tejidos fijados por perfusión para buscar signos de degeneración del nervio óptico. Se observó una degeneración del nervio óptico mínima o moderada en 2 de 3 ratas macho tras 6 meses de tratamiento, aunque no se pudo establecer una relación directa con el tratamiento dada la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio óptico observada fue microscópicamente comparable a la degeneración unilateral espontánea del nervio óptico en ratas de edad avanzada y puede ser una exacerbación de un cambio evolutivo común.

Los datos preclínicos, basados en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y de genotoxicidad, no revelaron riesgo especial para el ser humano más allá de los comentados en otras secciones de esta Ficha Técnica. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenia ni oncogenia dada la corta duración del tratamiento y la ausencia de genotoxicidad en la batería estándar de estudios.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (procedente de almidón de maíz)

Hidroxipropilcelulosa (Tipo EF)

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 6000

Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (PVC/PVDC//Al): 10, 20, 30 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80.940

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Mayo 2016

Fecha de la última revalidación: Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>