

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linezolid B. Braun 2 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

-

Descripción general

1 ml de solución para perfusión contiene 2 mg de linezolid. 300 ml de solución para perfusión contienen 600 mg de linezolid.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Sodio 0,38 mg/ml (114 mg/300 ml)

Glucosa 45,7 mg/ml (13,7 g/300 ml)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente entre incolora y ligeramente parduzca con un intervalo de pH de 4,6-5,0 y una osmolalidad de 300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Neumonía nosocomial

Neumonía adquirida en la comunidad

Linezolid B. Braun está indicado en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y de la neumonía nosocomial cuando se ha confirmado o se sospecha que están causadas por bacterias Gram-positivas sensibles. Para determinar si el linezolid es un tratamiento apropiado, se deben tener en cuenta los resultados del antibiograma o la información sobre la prevalencia de la resistencia a fármacos antibacterianos entre las bacterias Gram-positivas (ver sección 5.1 para los microorganismos apropiados).

El linezolid no es activo frente a infecciones causadas por patógenos Gram-negativos. Si se documenta o se sospecha la presencia de un patógeno Gram-negativo, se debe iniciar al mismo tiempo un tratamiento específico frente a microorganismos Gram-negativos.

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

Linezolid B. Braun está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos **solo** cuando el antibiograma haya demostrado que la infección está causada por bacterias Gram-positivas sensibles.

El linezolid solo se debe usar en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos en las que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos Gram-negativos si no se dispone de ninguna opción terapéutica alternativa (ver sección 4.4). En estas circunstancias se debe iniciar al mismo tiempo un tratamiento frente a microorganismos Gram-negativos.

El tratamiento con linezolid solo se debe iniciar en el ámbito hospitalario y tras consultar con un especialista pertinente (p. ej., 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

Tanto el Linezolid B. Braun solución para perfusión, como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral se pueden usar como tratamiento inicial. Los pacientes que comiencen el tratamiento con la formulación parenteral pueden cambiar a cualquiera de las presentaciones orales cuando esté clínicamente indicado. En tales circunstancias, no es necesario ajustar la dosis, ya que el linezolid tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 100 %.

Posología y duración del tratamiento recomendadas en adultos:

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

Las siguientes recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las empleadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección pueden ser adecuadas pautas de tratamiento más cortas, pero no se han evaluado en los ensayos clínicos.

La duración máxima del tratamiento suele ser de 28 días. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del linezolid cuando se administra durante periodos superiores a 28 días (ver sección 4.4). Para las infecciones asociadas a bacteriemia no es necesario aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento..

Las recomendaciones posológicas son las siguientes:

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

Población pediátrica

No hay datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años) para establecer recomendaciones posológicas (ver las secciones 5.1 y 5.2). Por lo tanto, hasta que se disponga de más datos, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

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

En insuficiencia renal grave (es decir, $CL_{CR} < 30$ ml/min)

No se requiere ajuste de dosis. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una exposición mayor (hasta 10 veces mayor) a los dos metabolitos principales del linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave, el linezolid se debe usar con especial precaución en estos pacientes y solo cuando se considere que el beneficio esperado supera al posible riesgo .

Dado que aproximadamente el 30 % de una dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, el linezolid se debe administrar después de la diálisis en los pacientes que estén recibiendo dicho tratamiento. Los metabolitos principales del linezolid se eliminan en cierta medida mediante hemodiálisis, pero después de la diálisis las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente más altas que las observadas en pacientes con una función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada.

Por tanto, el linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente cuando se considere que el beneficio esperado es superior al posible riesgo .

Hasta el momento no se dispone de experiencia en la administración de linezolid a pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o que estén recibiendo tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (distintos de la hemodiálisis).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis. No obstante, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada se recomienda utilizar linezolid solamente cuando se considere que el beneficio esperado es superior al posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía intravenosa.

La dosis recomendada de linezolid se debe administrar dos veces al día.

La solución para perfusión se debe administrar durante un periodo de 30 a 120 minutos.

4.3. Contraindicaciones

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

Linezolid no se debe usar en pacientes que estén tomando cualquier medicamento que inhiba las monoaminooxidasas A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni en las dos semanas siguientes a la toma de estos medicamentos (ver sección 4.5).

A menos que se disponga de los medios necesarios para una observación y un seguimiento estrecho de la presión arterial, no se debe administrar linezolid a pacientes que presenten los siguientes trastornos clínicos subyacentes o que estén en tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, depresión bipolar, trastorno esquizoafectivo o estados confusionales agudos.
- Pacientes que estén tomando alguno de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina (ver sección 4.4), antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ de la serotonina (triptanes), fármacos simpaticomiméticos de acción directa e indirecta (tales como broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), fármacos vasopresores (p. ej., epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p. ej., dopamina, dobutamina), petidina o buspirona (ver sección 4.5).

Los datos de los estudios en animales sugieren que el 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 (que incluye anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se vió que en los casos en los que se interrumpió la administración de linezolid, los parámetros hematológicos afectados se elevaron hacia los niveles previos al tratamiento. El riesgo de estos efectos parece estar relacionado con la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada tratados con linezolid pueden tener un riesgo mayor de presentar discrasias sanguíneas en comparación con los pacientes más jóvenes. La trombocitopenia puede producirse con mayor frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no en diálisis. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento estrecho del hemograma en pacientes que:

- presenten anemia preexistente,
- presenten granulocitopenia o trombocitopenia,
- estén recibiendo medicamentos concomitantes que puedan disminuir los niveles de hemoglobina, reducir los recuentos de células sanguíneas o afectar negativamente al recuento o a la función de las plaquetas,
- presenten insuficiencia renal grave,
- reciban más de 10-14 días de tratamiento.

Linezolid se debe administrar a estos pacientes solo cuando sea posible realizar un seguimiento estrecho de los niveles de hemoglobina, de los recuentos de células sanguíneas y del recuento de plaquetas.

Si se produce una mielosupresión significativa durante el tratamiento con linezolid, se debe interrumpir el tratamiento a menos que se considere absolutamente necesario continuarlo, en cuyo caso se debe realizar un seguimiento intensivo de los recuentos de células sanguíneas y se deben aplicar estrategias de tratamiento adecuadas.

Además, se recomienda realizar un seguimiento semanal del hemograma (que incluya niveles de hemoglobina, recuento de plaquetas y recuento absoluto de leucocitos y fórmula leucocitaria) en pacientes que reciban linezolid independientemente del recuento de células sanguíneas basal.

En estudios de uso compasivo, se notificó una incidencia mayor de anemia grave en pacientes tratados con linezolid durante un periodo superior a la duración máxima recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia una transfusión sanguínea. También se han notificado casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea durante el periodo de postcomercialización, observándose más casos en pacientes que recibieron tratamiento con linezolid durante más de 28 días.

Se han notificado casos de anemia sideroblástica en el periodo postcomercialización. Entre los casos en los que se conocía el momento de aparición, la mayoría de los pacientes había recibido tratamiento con linezolid durante más de 28 días. La mayoría de los pacientes se recuperó de forma total o parcial tras la interrupción de la administración de linezolid con o sin tratamiento para la anemia.

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

En un estudio abierto en pacientes gravemente enfermos con infecciones relacionadas con catéter intravascular se observó una mayor mortalidad en pacientes tratados con linezolid en comparación con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina (78/363 [21,5 %] frente a 58/363 [16,0 %]). El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por Gram-positivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (odds ratio 0,96; IC 95 %: 0,58-1,59) pero fueron significativamente más altas ($p=0,0162$) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados por cualquier otro microorganismo en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95 %: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio se produjo durante el tratamiento y en los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco del estudio. Un número mayor de pacientes del brazo de linezolid se infectaron por microorganismos Gram-negativos durante el estudio y falleció por una infección causada por microorganismos Gram-negativos y por infecciones polimicrobianas. Por consiguiente, el linezolid solo se debe usar en pacientes con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, en los que se sospeche o se tenga certeza de coinfección por microorganismos Gram-negativos si no se dispone de ninguna opción terapéutica alternativa (ver sección 4.1). En estas circunstancias, se debe iniciar al mismo tiempo un tratamiento frente a microorganismos Gram-negativos.

Diarrea y colitis asociada a antibióticos

Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos y de colitis asociada a antibióticos, incluidas colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, con el uso de casi todos los antibióticos, incluido el linezolid, cuya gravedad puede variar entre diarrea leve a colitis mortal. Por consiguiente, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de linezolid. Si se sospecha o se confirma una diarrea asociada a antibióticos o una colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir el tratamiento con los agentes antibacterianos, incluido el linezolid y se deben instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. En esta situación están contraindicados los fármacos que inhiben el peristaltismo.

Acidosis láctica

Se ha notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que presenten signos o síntomas de acidosis metabólica tales como náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras reciben linezolid deben recibir atención médica inmediata. Si se

produce acidosis láctica, se deben sopesar los beneficios de continuar usando el linezolid frente a los posibles riesgos.

Disfunción mitocondrial

El linezolid inhibe la síntesis mitocondrial de proteínas. A consecuencia de esta inhibición se pueden producir reacciones adversas tales como acidosis láctica, anemia y neuropatía (óptica y periférica); estas reacciones son más frecuentes cuando el fármaco se utiliza durante más de 28 días.

Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociado a la administración concomitante de linezolid y fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, antidepresivos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (ver sección 4.5). Por consiguiente, está contraindicada la administración concomitante de linezolid y fármacos serotoninérgicos (ver sección 4.3) excepto cuando la administración de ambos fármacos es absolutamente necesaria. En esos casos, deberá observarse estrechamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si aparecen signos o síntomas, los médicos deben considerar la posibilidad de interrumpir uno de estos fármacos o ambos; si se retira el fármaco serotoninérgico concomitante, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Neuropatía periférica y óptica

Se han notificado casos de neuropatía periférica, así como de neuropatía óptica y neuritis óptica que en ocasiones ha progresado a pérdida de visión, en pacientes tratados con linezolid; estas notificaciones han correspondido principalmente a pacientes tratados durante un periodo superior a la duración máxima recomendada de 28 días.

Se debe indicar a todos los pacientes que notifiquen la aparición de síntomas de afectación visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda una evaluación rápida y derivar al paciente a un oftalmólogo en caso necesario. En los pacientes que tomen linezolid durante un periodo superior a la duración recomendada de 28 días se debe realizar una evaluación periódica de la función visual.

Si se produce neuropatía periférica u óptica, se debe sopesar la continuación del uso del linezolid frente a los posibles riesgos.

Puede haber un aumento del riesgo de neuropatías si se usa el linezolid en pacientes que estén tomando actualmente o que hayan tomado recientemente medicamentos antimicobacterianos para el tratamiento de la tuberculosis.

Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos se notificaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

El linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO); sin embargo, en las dosis utilizadas para el tratamiento antibacteriano no ejerce ningún efecto antidepresivo. Se dispone de datos muy limitados de estudios de interacciones farmacológicas y sobre la seguridad del linezolid cuando se administra a pacientes con trastornos subyacentes o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que podrían ponerles en riesgo por la inhibición MAO. Por consiguiente, no se recomienda usar el linezolid en estas circunstancias a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización del paciente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Uso con alimentos ricos en tiramina

Se debe advertir a los pacientes que eviten consumir grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (ver sección 4.5).

Sobreinfección

No se han evaluado los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal en los ensayos clínicos. El uso de antibióticos puede, en ocasiones, causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Por ejemplo, aproximadamente el 3 % de los pacientes que recibieron las dosis recomendadas de linezolid presentaron candidiasis relacionada con el fármaco durante los ensayos clínicos. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales

El linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y únicamente cuando se considere que el beneficio previsto es superior al riesgo teórico (ver secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos sobre la fertilidad

En los estudios realizados en ratas macho adultas con niveles de exposición a linezolid aproximadamente iguales a los esperados en humanos se observó una disminución reversible de la fertilidad e indujo anomalías en la morfología de los espermatozoides.; No se conocen los posibles efectos del linezolid sobre el aparato reproductor masculino humano (ver sección 5.3).

Ensayos clínicos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del linezolid cuando se administra durante periodos superiores a 28 días.

Los ensayos clínicos controlados no incluyeron a pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras decúbito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, la experiencia en el uso del linezolid en el tratamiento de estos trastornos es limitada.

Excipientes

Este medicamento contiene 13,7 g de glucosa por 300 ml de solución lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene 114 mg de sodio (4,96 mmol) por 300 ml de solución equivalente al 5,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa

El linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO) . Se dispone de datos limitados de estudios de interacción farmacológica y sobre la seguridad del linezolid cuando se administra a pacientes que están recibiendo medicamentos concomitantes que podrían ponerles en riesgo por la inhibición de la monoaminoxidasa. Por consiguiente, no se recomienda usar el linezolid en estas circunstancias a menos que sea posible realizar una estrecha observación y un estrecho seguimiento del paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones potenciales que producen elevación de la presión arterial

En voluntarios sanos normotensos, el linezolid potenció los aumentos de la presión arterial causados por la pseudoefedrina y por el clorhidrato de fenilpropanolamina. La administración concomitante de linezolid

con pseudoefedrina o con fenilpropanolamina causó aumentos medios de la presión arterial sistólica de 30-40 mmHg, en comparación con aumentos de 11-15 mmHg con linezolid solo, 14-18 mmHg con pseudoefedrina o fenilpropanolamina solas y 8-11 mmHg con placebo. No se han realizado estudios similares en sujetos hipertensos. Se recomienda ajustar con cuidado las dosis de fármacos que tengan acción vasopresora, como los fármacos dopaminérgicos, para conseguir la respuesta deseada cuando se administren de forma concomitante con linezolid.

Interacciones serotoninérgicas potenciales

Se estudió la posible interacción farmacológica con el dextrometorfano en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron dextrometorfano (dos dosis de 20 mg administradas con una diferencia de 4 horas) con o sin linezolid. No se observaron efectos de síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, agitación, temblores, rubor, diaforesis, hiperpirexia) en sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano.

Experiencia poscomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que presentó efectos de tipo síndrome serotoninérgico mientras tomaba linezolid y dextrometorfano que desaparecieron al interrumpir ambos medicamentos.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico durante el uso clínico del linezolid con fármacos serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por consiguiente, aunque la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3), en la sección 4.4 se describe el manejo de los pacientes en los que el tratamiento con linezolid y fármacos serotoninérgicos es absolutamente necesario.

Uso con alimentos ricos en tiramina

No se observó una respuesta vasopresora importante en sujetos que recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que solo es necesario evitar una ingesta de cantidades excesivas de alimentos y bebidas que tengan un contenido alto de tiramina (p. ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de semillas de soja fermentadas como la salsa de soja).

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

El linezolid no es metabolizado en niveles detectables por el sistema de enzimas del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas CYP humanas clínicamente importantes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Asimismo, el linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por consiguiente, no se prevén interacciones farmacológicas inducidas por el sistema CYP450 con linezolid.

Rifampicina

Se estudió el efecto de la rifampicina sobre la farmacocinética del linezolid en dieciséis voluntarios varones adultos sanos que recibieron linezolid en dosis de 600 mg dos veces al día durante 2,5 días con y sin rifampicina en dosis de 600 mg una vez al día durante 8 días. La rifampicina redujo la C_{max} y el AUC una media del 21 % (IC 90 %: 15, 27) y en una media del 32 % (IC90 %: 27, 37), respectivamente. Se desconocen el mecanismo y la importancia clínica de esta interacción.

Warfarina

Cuando se añadió warfarina al tratamiento con linezolid en equilibrio estacionario, se produjo una reducción del 10 % en el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) máximo medio con la administración concomitante, con una reducción del 5 % del AUC del INR. No se dispone de datos suficientes de pacientes que hayan recibido warfarina y linezolid para valorar la importancia clínica de estos hallazgos, si es que la tienen.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso del linezolid en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Existe un riesgo potencial para los seres humanos.

Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, solo si el posible beneficio es superior al riesgo teórico.

Lactancia

Los datos en animales y los datos limitados en humanos sugieren que el linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante toda el tratamiento.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de sufrir mareos o síntomas de alteración visual (tal y como se describe en las secciones 4.4 y 4.8) durante el tratamiento con linezolid y se les debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan alguno de estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

La tabla siguiente presenta una lista de las reacciones adversas y su frecuencia basadas en los datos de reacciones adversas por cualquier causa ocurridas en ensayos clínicos en los que se incluyó a más de 2.000 pacientes adultos que 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 más frecuentemente notificadas que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor del 3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco.

Otras reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización se incluyen en la siguiente tabla con la categoría de “Frecuencia no conocida”, ya que la frecuencia real no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Durante el tratamiento con linezolid se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede)
-------------------------------------	--	--	---	----------------------------	-----------------------------------

					estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, candidiasis oral, candidiasis vaginal, infecciones fúngicas	Vaginitis	Colitis asociada a antibióticos incluida colitis pseudomembranosa ¹		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia ^{1,3}	Leucopenia ¹ , neutropenia, trombocitopenia ¹ , eosinofilia	Pancitopenia ¹		Mielosupresión ¹ , anemia sideroblástica ¹
Trastornos del sistema inmunológico					Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia			Acidosis láctica ¹
Trastornos psiquiátricos	Insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, alteración del gusto (sabor metálico), mareo	Convulsiones ¹ , hipoestesia, parestesia			Síndrome serotoninérgico ² , neuropatía periférica ¹
Trastornos oculares		Visión borrosa ¹	Defectos del campo visual ¹		Neuropatía óptica ¹ , neuritis óptica ¹ , pérdida de visión ¹ , cambios en la agudeza visual ¹ , cambios en la visión de los colores ¹
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos			
Trastornos cardiacos		Arritmia (taquicardia)			

Trastornos vasculares	Hipertensión	Accidentes isquémicos transitorios, flebitis, tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, dispepsia	Pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, cambio de color o trastorno de la lengua	Decoloración superficial de los dientes		
Trastornos hepatobiliares	Anomalías en las pruebas de la función hepática, elevación de la AST, la ALT o la fosfatasa alcalina	Elevación de la bilirrubina total			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, dermatitis, diaforesis			Trastornos vesiculares tales como los descritos como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, alopecia
Trastornos renales y urinarios	Elevación del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)	Insuficiencia renal, elevación de la creatinina, poliuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos vulvovaginales			
Trastornos generales y alteraciones en	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, cansancio, dolor en el lugar de la			

el lugar de administración		inyección, aumento de la sed			
Exploraciones complementarias	<u>Bioquímica</u> Elevación de LDH, creatina-cinasa, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Elevación o disminución de potasio o bicarbonato. <u>Hematología</u> Aumento de neutrófilos o eosinófilos. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de eritrocitos. Elevación o disminución del recuento de plaquetas o de leucocitos.	<u>Bioquímica</u> Elevación de sodio o calcio, disminución de glucemiano basal, elevación o disminución de cloruro. <u>Hematología</u> Aumento del recuento de reticulocitos. Disminución de los neutrófilos.			

¹ Ver sección 4.4.

² Ver las secciones 4.3 y 4.5.

³ Ver más adelante.

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

³En los 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 de pacientes que suponían una amenaza para la vida y con comorbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que presentaron anemia cuando recibieron linezolid durante ≤ 28 días fue del 2,5 % (33/1.326) en comparación con el 12,3 % (53/430) cuando recibieron tratamiento durante > 28 días. La proporción de casos que notificaron anemia

grave relacionada con el fármaco y que requirieron transfusión de sangre fue del 9 % (3/33) en los pacientes tratados durante ≤ 28 días y del 15 % (8/53) en los tratados durante > 28 días (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos de seguridad de ensayos clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años de edad) no indican que el perfil de seguridad del linezolid en pacientes pediátricos sea diferente del observado en pacientes adultos.

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico.

No se han notificado casos de sobredosis. La siguiente información puede ser útil:

Se recomienda tratamiento de apoyo junto con el mantenimiento de la filtración glomerular.

Aproximadamente el 30 % de una dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, pero no se dispone de datos sobre la eliminación del linezolid mediante diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos metabolitos principales del linezolid también se eliminan en cierta medida mediante hemodiálisis.

Los signos de toxicidad en ratas después de dosis de 3.000 mg/kg al día de linezolid fueron disminución de la actividad y ataxia, mientras que en perros tratados con 2.000 mg/kg al día se observaron vómitos y temblores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, código ATC: J01XX08.

Propiedades generales

El linezolid es un antibacteriano sintético que pertenece a una nueva clase de antimicrobianos, las oxazolidinonas. Posee actividad *in vitro* frente a bacterias Gram-positivas aerobias y a microorganismos anaerobios. El linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas bacterianas mediante un mecanismo de acción específico. En concreto, se une a un centro del ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) e impide la formación de un complejo de iniciación 70S funcional que es un componente esencial del proceso de traducción.

El efecto postantibiótico (EPA) *in vitro* del linezolid para *Staphylococcus aureus* fue de aproximadamente 2 horas. Cuando se midió en modelos de animales, el EPA *in vivo* fue de 3,6 y 3,9 horas para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. En estudios realizados en animales, el parámetro farmacodinámico fundamental de la eficacia fue el tiempo durante el cual la concentración plasmática de linezolid superó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el microorganismo infeccioso.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración inhibitoria mínima (CIM) establecidos por el Comité Europeo del Antibiograma (EUCAST, por sus siglas en inglés) para el linezolid (01.01.2016 v. 6.0) son:

Microorganismo	CIM (mg/L)	
	Sensible ≤	Resistencia >
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	4
<i>Enterococcus</i> spp.	4	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4
Estreptococos de los grupos A, B, C y G	2	4
Puntos de corte no relacionados especies específicas*	2	4

*Los puntos de corte no relacionados con especies específicas han determinado principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Solo son útiles para microorganismos a los que no se ha asignado un punto de corte específico y no en aquellas especies en las que no se recomienda realizar un antibiograma.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que se recomienda obtener información local sobre la resistencia, en particular para el tratamiento de infecciones graves. En caso necesario, se debe obtener la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Categoría
<u>Microorganismos sensibles</u>
Aerobios Gram-positivos:
<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 del grupo C
Estreptococos del grupo G
Anaerobios Gram-positivos:
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.

Microorganismos resistentes

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.

*Se ha demostrado eficacia clínica para cepas aisladas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas. Aunque el linezolid muestra cierta actividad *in vitro* frente a *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, no hay datos suficientes para demostrar eficacia clínica.

Resistencia

Resistencia cruzada

El mecanismo de acción del linezolid es diferente del mecanismo de acción de otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con cepas aisladas clínicas (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 el linezolid suele presentar actividad frente a microorganismos resistentes a una o varias clases de antimicrobianos.

La resistencia al linezolid se asocia a mutaciones puntuales en el ARNr 23S.

Tal como se ha documentado con otros antibióticos cuando se utilizan en pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o durante periodos prolongados, se ha observado la aparición de una disminución de la sensibilidad con el linezolid. Se ha notificado resistencia al linezolid en enterococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos. Esto generalmente se ha asociado a ciclos prolongados de tratamiento y a la presencia de materiales protésicos o abscesos no drenados. Si se encuentran microorganismos resistentes a los antibióticos en el hospital, es importante resaltar las políticas de control de infecciones.

Información de ensayos clínicos

Estudios en la población pediátrica:

En un estudio abierto se comparó la eficacia del linezolid (10 mg/kg cada 8 h) con la de la vancomicina (10-15 mg/kg cada 6-24 h) en el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram-positivos con resistencia sospechada o confirmada (incluidas la neumonía nosocomial, las infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel, la bacteriemia relacionada con catéteres, la bacteriemia de origen desconocido y otras infecciones) en niños desde el nacimiento hasta los 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 el linezolid y la vancomicina, respectivamente (IC 95 %: -4,9, 14,6).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Linezolid contiene principalmente (S)-linezolid, que es biológicamente activo y que se metaboliza dando lugar a la formación de derivados inactivos.

Absorción

El linezolid se absorbe de forma rápida y extensa tras su administración por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas de la administración. La biodisponibilidad oral absoluta del linezolid (administración por vía oral y por vía intravenosa en un estudio cruzado) es completa (aproximadamente el 100 %). 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.

Se ha determinado que la C_{max} y la C_{min} plasmáticas (media y [desviación estándar]) del linezolid en equilibrio estacionario después de la administración por vía intravenosa de 600 mg dos veces al día son de 15,1 [2,5] mg/l y de 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.

En otro estudio se determinó que la C_{max} y la C_{min} después de la administración por vía oral de 600 mg dos veces al día hasta alcanzar el equilibrio estacionario fueron de 21,2 [5,8] mg/l y de 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Las condiciones de equilibrio estacionario se alcanzan el segundo día de tratamiento.

Distribución

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

Se han determinado las concentraciones de linezolid en diversos fluidos corporales en un número limitado de sujetos en estudios con voluntarios después de la administración de dosis múltiples. El cociente de linezolid en la saliva y en el sudor con respecto al plasma fue de 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. El cociente para el líquido de revestimiento epitelial y las células alveolares del pulmón fue de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, medido a la C_{max} en equilibrio estacionario, respectivamente. En un estudio pequeño de sujetos con derivaciones ventriculoperitoneales y con meninges básicamente no inflamadas, el cociente de linezolid en el líquido cefalorraquídeo con respecto al plasma a la C_{max} fue de 0,7:1,0 después de dosis múltiples de linezolid.

Metabolismo o Biotransformación

El linezolid se metaboliza principalmente por oxidación del anillo de morfolina, lo cual da lugar principalmente a la formación de dos derivados del ácido carboxílico de anillo abierto inactivos: el metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) y el metabolito hidroxietilglicina (PNU-142586). El metabolito hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito predominante en los seres humanos y se cree que se forma a través de un proceso no enzimático. El metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) es menos abundante. Se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

En pacientes con una función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada, en condiciones de equilibrio estacionario el linezolid se excreta principalmente en la orina en forma de PNU-142586 (40 %), fármaco inalterado (30 %) y PNU-142300 (10 %). En las heces prácticamente no se detecta el fármaco inalterado, mientras que aproximadamente el 6 % y el 3 % de cada dosis aparece en forma de PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La semivida de eliminación del linezolid es en promedio de unas 5-7 horas.

El aclaramiento extrarrenal representa aproximadamente el 65 % del aclaramiento total del linezolid. Se observa un pequeño grado de no linealidad del aclaramiento al aumentar las dosis de linezolid. Esto parece deberse a un menor aclaramiento renal y extrarrenal con concentraciones más altas de linezolid. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento es pequeña y no se refleja en la semivida de eliminación aparente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de creatinina <30 ml/min) después de dosis únicas de 600 mg, se produjo un aumento en plasma a la exposición de los dos metabolitos principales de linezolid de entre 7-8 veces.. Sin embargo, no se observó un aumento del AUC del fármaco original. Aunque los metabolitos principales del linezolid se eliminan en cierta medida mediante hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos después de dosis únicas de 600 mg siguieron siendo considerablemente más altas después de la diálisis en comparación con las observadas en pacientes con una función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales estaban recibiendo hemodiálisis regular, las concentraciones plasmáticas máximas de los dos metabolitos principales después de varios días de tratamiento fueron unas 10 veces mayores que las observadas en pacientes con una función renal normal. Las concentraciones plasmáticas máximas de linezolid no se vieron afectadas. No se ha establecido la importancia clínica de estas observaciones, ya que los datos de seguridad actualmente disponibles son limitados (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética del linezolid y de sus metabolitos PNU-142300 y PNU-142586 no se ve alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clase A o B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética del linezolid en pacientes con insuficiencia hepática grave (es decir, clase C de Child-Pugh). No obstante, dado que el linezolid se metaboliza a través de un proceso no enzimático, no cabría esperar que la afectación de la función hepática alterara de forma importante su metabolismo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (<18 años de edad)

No hay datos suficientes sobre la seguridad y eficacia del linezolid en niños y adolescentes (<18 años de edad) y, por consiguiente, no se recomienda el uso del linezolid en este grupo de edad (ver sección 4.2). Es necesario realizar nuevos estudios para establecer recomendaciones posológicas seguras y eficaces. Los estudios farmacocinéticos indican que después de dosis únicas y múltiples en niños (de 1 semana a 12 años de edad), el aclaramiento del linezolid (basado en el peso corporal en kilogramos) fue mayor en los pacientes pediátricos que en los adultos, pero disminuyó al aumentar la edad.

En niños de 1 semana a 12 años de edad, la administración de 10 mg/kg cada 8 horas diariamente proporcionó una exposición que se aproximó a la alcanzada con 600 mg dos veces al día en adultos.

En neonatos de hasta 1 semana de edad, el aclaramiento sistémico del linezolid (basado en el peso corporal en kilogramos) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por consiguiente, los neonatos tratados con 10 mg/kg cada 8 horas diariamente presentarán la mayor exposición sistémica el día siguiente al parto. Sin embargo, no se prevén acumulaciones excesivas con esta pauta posológica durante la primera semana de vida, ya que el aclaramiento aumenta rápidamente durante ese periodo.

En adolescentes (de 12 a 17 años de edad), la farmacocinética del linezolid fue similar a la observada en adultos después de una dosis de 600 mg. Por consiguiente, los adolescentes tratados con 600 mg cada 12 horas diariamente presentarán exposiciones similares a las observadas en adultos tratados con la misma pauta posológica.

En pacientes pediátricos con derivaciones ventriculoperitoneales que recibieron linezolid en dosis de 10 mg/kg cada 12 horas o cada 8 horas, se observaron concentraciones variables de linezolid en el líquido ceforraquídeo (LCR) después de la administración de dosis únicas o múltiples de linezolid. No se alcanzaron o mantuvieron de forma consistente las concentraciones terapéuticas en el LCR. Por consiguiente, no se recomienda el uso del linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones del sistema nervioso central.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del linezolid no se altera de forma importante en los pacientes de 65 años de edad o superior.

Mujeres

Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente menor que el de los hombres y el aclaramiento medio se reduce en aproximadamente el 20 % cuando se corrige en función del peso corporal. Las concentraciones plasmáticas son más altas en las mujeres, lo cual puede atribuirse en parte a las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, debido a que la semivida media del linezolid no es significativamente diferente en mujeres y hombres, no se prevé que las concentraciones plasmáticas en las mujeres aumenten de forma sustancial por encima de las concentraciones que se ha demostrado que se toleran bien y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Linezolid disminuyó la fertilidad y la actividad reproductora de ratas macho con niveles de exposición aproximadamente iguales a los de los seres humanos. Estos efectos fueron reversibles en animales sexualmente maduros. Sin embargo, estos efectos no revirtieron en animales jóvenes tratados con linezolid durante prácticamente todo el periodo de maduración sexual. Se observaron anomalías en la morfología de los espermatozoides en los testículos de ratas macho adultas, así como hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales del epidídimo. El linezolid pareció afectar a la maduración de los espermatozoides en ratas. Los suplementos de testosterona no afectaron a los efectos sobre la fertilidad mediados por el linezolid. No se observó hipertrofia del epidídimo en perros tratados durante 1 mes, aunque se apreciaron cambios en el peso de la próstata, de los testículos y del epidídimo.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratones y ratas no mostraron signos de un efecto teratógeno con niveles de exposición cuatro veces mayores o equivalentes, respectivamente, a los observados en los seres humanos. Las mismas concentraciones de linezolid causaron toxicidad materna en ratones y se asociaron a un aumento de la mortalidad embrionaria, incluidas pérdidas de toda la camada, disminución del peso corporal fetal y exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones externas en la raza de ratones. En ratas, se observó una leve toxicidad materna con exposiciones inferiores a las exposiciones clínicas. Se observó una toxicidad fetal leve, que se manifestó por disminución del peso corporal fetal, reducción de la osificación de las esterneras, disminución de la supervivencia de las crías y retrasos leves en la maduración. Cuando se aparearon, estas mismas crías mostraron signos de un aumento reversible de las pérdidas preimplantacionales relacionado con la dosis con una disminución correspondiente de la fertilidad. En conejos, la disminución del peso corporal fetal se produjo solo en presencia de toxicidad materna (signos clínicos, disminución del aumento del peso corporal y del consumo

de alimentos) con niveles de exposición bajos 0,06 veces menores que la exposición prevista en los seres humanos basados en 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 las ratas lactantes, y las concentraciones observadas fueron más altas que las existentes en el plasma materno.

Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros.

En ratas que recibieron linezolid por vía oral durante 6 meses, se observó una degeneración axónica no reversible mínima o leve de los nervios ciáticos con 80 mg/kg al día; también se observó una degeneración mínima del nervio ciático en un macho con este nivel de dosis en una necropsia intermedia realizada a los 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica sensible de tejidos fijados por perfusión para buscar signos de degeneración del nervio óptico. Se observó una degeneración del nervio óptico mínima o moderada en dos de tres ratas macho después de 6 meses de tratamiento, aunque no se pudo establecer una relación directa con el fármaco dadas 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 de base común.

Los datos preclínicos, basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, aparte de los indicados en otras secciones de este documento. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad ni de oncogenicidad dadas la corta duración del tratamiento y la ausencia de genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glucosa monohidrato
Citrato de sodio dihidrato (E331)
Ácido cítrico monohidrato (E330)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto en los mencionados en la sección 6.6.

No deben introducirse aditivos en esta solución. Si se va a administrar el linezolid de forma concomitante con otros fármacos, se debe administrar cada fármaco por separado conforme a sus propias instrucciones de uso. Asimismo, si se va a usar la misma vía intravenosa para la perfusión secuencial de varios fármacos, se debe enjuagar la vía con una solución para perfusión compatible antes y después de la administración de linezolid (ver sección 6.6).

Se ha demostrado que la solución para perfusión de linezolid es físicamente incompatible con los siguientes compuestos: amfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, isetonato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y sulfametoxazol/trimetoprima. Además, es químicamente incompatible con la ceftriaxona sódica.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir

3 años.

Tras la primera apertura

Tras la primera apertura, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.

Tras la dilución o la mezcla con aditivos

Se ha demostrado la estabilidad química y física de las mezclas con las soluciones indicadas en la sección 6.6 durante 48 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el usuario es responsable del tiempo y de las condiciones de conservación en uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar.

Conservar en el embalaje original hasta para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad (LDPE) para un solo uso listo para usar.

El frasco contiene 300 ml de solución y se acondiciona en una caja de cartón.

Cada caja de cartón contiene 1 ó 10 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Presione el frasco con firmeza para comprobar si hay pequeñas fugas. Si el frasco presenta alguna fuga, no lo use, ya que la esterilidad podría estar alterada. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso y solo se debe usar si está transparente y entre incolora y ligeramente parduzca y no presenta partículas sólidas. No use estos frascos en conexiones en serie. Se debe desechar cualquier porción no utilizada de la solución.

No presenta requerimientos especiales para su eliminación. No volver a conectar envases parcialmente usados.

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.

La solución para perfusión de linezolid es compatible con las siguientes soluciones: glucosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión intravenosa, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión intravenosa, solución de Ringer lactato para preparaciones inyectables (solución inyectable de Hartmann).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Alemania

Dirección postal:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021