

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linezolid ELC 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 66,0 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, marcados con “CIC” en una cara y “1” en la otra. El tamaño es aproximadamente 18,3 mm de largo y 9,3 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Neumonía nosocomial

Neumonía adquirida en la comunidad

Linezolid ELC está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias Gram-positivas sensibles a linezolid. Para determinar si linezolid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias Gram-positivas a los antibióticos (ver sección 5.1).

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 por microorganismos Gram-negativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos Gram-negativos..Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (ver sección 4.4)

Linezolid ELC está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, **solo** cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias Gram-positivas sensibles a linezolid.

Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos patógenos Gram-negativos. Linezolid solo se debe utilizar en pacientes con infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos y una coinfección posible o confirmada por microorganismos Gram-negativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver sección 4.4). En estas circunstancias, debe iniciarse un tratamiento concomitante frente a microorganismos Gram-negativos.

El tratamiento con Linezolid ELC debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, 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

Linezolid ELC se puede utilizar como tratamiento inicial. Los pacientes que comiencen el tratamiento con la formulación parenteral pueden cambiarlo por cualquiera de las presentaciones orales cuando esté clínicamente indicado. En estos casos, no es necesario ajustar la dosis porque la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100 %.

Posología y duración del tratamiento recomendadas en adultos:

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

Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos.

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

No se requiere un incremento de la dosis recomendada ni de la duración del tratamiento en caso de infecciones asociadas a bacteriemia.

La dosis recomendada para los comprimidos es la siguiente:

Infecciones	Dosis	Duración del tratamiento
Neumonía intrahospitalaria	600 mg dos veces al día	10-14 días consecutivos
Neumonía extrahospitalaria		
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos		

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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).

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

No se requiere ajuste de dosis. Se desconoce la relevancia clínica que tiene una exposición alta (de hasta 10 veces) a los dos metabolitos principales de linezolid en los pacientes con insuficiencia renal grave, por tanto, linezolid se debe utilizar con especial precaución en estos pacientes y únicamente si el beneficio previsto se considera superior al riesgo teórico.

Dado que aproximadamente un 30 % de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se debe administrar después de la diálisis en los pacientes que reciban dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por hemodiálisis, sin embargo, tras la diálisis, las

concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente superiores a las observadas en los pacientes con normofunción renal o con insuficiencia renal de leve a moderada.

Por tanto, linezolid se debe utilizar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que reciben diálisis y únicamente si el beneficio previsto se considera superior al riesgo teórico.

Por el momento no hay datos sobre la administración de linezolid a pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o con otros tratamientos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis).

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis. No obstante, dado que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid únicamente si el beneficio previsto se considera superior al riesgo teórico (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración:

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

Vía de administración: oral.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Linezolid no se debe administrar a pacientes que estén recibiendo algún medicamento que inhiba las monoamino oxidasas A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas posteriores al uso de dicha medicación.

A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar una estrecha observación y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se debe administrar a pacientes con los siguientes trastornos subyacentes o que estén en tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoafectivas, estado confusional agudo. Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina (ver sección 4.4), antidepresivos tricíclicos, agonistas de los receptores 5-HT₁ de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (como broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p. ej., epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p. ej. dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos se excretan en la leche, por lo que debe interrumpirse la lactancia antes y durante el tratamiento (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que tras interrumpir el tratamiento los parámetros hematológicos afectados han aumentado hacia los niveles anteriores al tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con 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, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho 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 la concentración de hemoglobina, del recuento de los componentes sanguíneos y del recuento de plaquetas. Si durante el tratamiento con linezolid se produce una mielosupresión significativa, se debe detener el tratamiento a menos que se considere absolutamente necesario continuarlo, en cuyo caso se realizará un seguimiento intensivo de los parámetros hemáticos y se aplicarán las medidas terapéuticas pertinentes.

Se recomienda además, se recomienda realizar un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en los pacientes, que estaban siendo tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes precisaron una transfusión sanguínea con mayor frecuencia. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron 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 gravemente enfermos con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados 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 fue significativamente superior ($p = 0,0162$) en el grupo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; IC 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el grupo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos Gram-negativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo Gram-negativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una co-infección por microorganismos Gram-negativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver sección 4.1). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos Gram-negativos.

Diarrea y colitis asociada a antibióticos

Con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos y de colitis asociada a antibióticos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con linezolid. Si se sospecha o se confirma diarrea asociada a antibióticos o colitis asociada a antibióticos, se debe suspender el tratamiento con los agentes antibacterianos, incluido linezolid, e instaurar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. En esta situación están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid 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 comunicado notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociadas a la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Por tanto, está contraindicada la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos (ver sección 4.3), salvo si la administración de linezolid y agentes serotoninérgicos es absolutamente necesaria. En estos casos, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si aparecieran signos o síntomas se debe considerar discontinuar uno o los dos agentes; si se suspende el tratamiento con el agente serotoninérgico, pueden producirse síntomas de abstinencia.

.

Neuropatía óptica y periférica

En pacientes tratados con linezolid, se han notificado casos de neuropatía periférica, así como de neuropatía óptica y neuritis óptica, que en ocasiones han progresado hasta la ceguera; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante periodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días.

Se debe advertir a todos los pacientes que deben comunicar los síntomas de alteración visual, como cambios en la agudeza visual, cambios en la percepción de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda realizar una evaluación a la mayor brevedad y, si es necesario, la remisión a un oftalmólogo. Se debe hacer un seguimiento periódico de la función visual si un paciente recibe tratamiento con linezolid durante un periodo superior a los 28 días recomendados.

En caso de neuropatía óptica o periférica, se debe ponderar la continuación del tratamiento con linezolid frente a los posibles riesgos.

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. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones.

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización 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 ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal.. A veces, el uso de antibióticos puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Poblaciones especiales

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

Se recomienda administrar linezolid a pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si el beneficio percibido es 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 a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano (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, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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 y no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes

sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones potenciales que producen aumento de la presión sanguínea

Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloruro de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloruro de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30–40 mmHg, comparados con los 11–15 mmHg que produce linezolid solo, los 14–18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la 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 con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada.

Interacciones serotoninérgicas potenciales

En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, e hiperpirexia).

Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos.

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

Utilización junto con alimentos ricos en tiramina

No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. 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, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid.

Rifampicina

Se ha estudiado el efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid en dieciséis varones adultos sanos a los que se les administró 600 mg de linezolid dos veces al día durante 2,5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. Rifampicina disminuyó la C_{max} y el AUC de linezolid una media del 21% [90% IC, 15, 27] y una media del 32% [90% IC, 27,37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y su relevancia clínica.

Warfarina

La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del INR (Coeficiente Normalizado Internacional) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Existe un riesgo potencial en humanos.

Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo.

Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran que linezolid y sus metabolitos se excretan en la leche, por lo que debe interrumpirse la lactancia antes y durante el tratamiento.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, linezolid redujo 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) durante el tratamiento con linezolid y se les debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan alguno de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento y sus frecuencias basadas en todos los datos sobre casualidad de los ensayos clínicos, en los que participaron 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 al medicamento que obligaron a interrumpir el tratamiento notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento porque experimentaron una reacción adversa al medicamento.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se presentan en la tabla en la categoría de “Frecuencia no conocida”, ya que la frecuencia real no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las siguientes reacciones adversas se han observado y notificado durante el tratamiento con linezolid 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 ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	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 pseudo-membranosa *		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia *†	leucopenia *, neutropenia, trombocitopenia *, eosinofilia	pancitopenia *		mielodepresión *, anemia sideroblástica *
Trastornos del sistema inmunológico					anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiponatremia			Acidosis láctica *
Trastornos psiquiátricos	insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico), mareos	convulsiones *, hipoestesia, parestesia			síndrome serotoninérgico **, neuropatía periférica *
Trastornos oculares		visión borrosa *	cambios anormales del campo visual		neuropatía óptica *, neuritis óptica *, pérdida de visión *, cambios en la agudeza visual *, cambios en la percepción de los colores *
Trastornos		acúfenos			

del oído y del laberinto					
Trastornos cardíacos		arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	hipertensión	accidente isquémico transitorio, flebitis, tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal localizado o general, estreñimiento, dispepsia	pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	decoloración de la superficie dental.		
Trastornos hepatobiliares	pruebas de función hepática anormales; incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina	incremento de la bilirrubina total			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción cutánea	urticaria, dermatitis, diaforesis			reacciones vesiculares incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, angiodema, 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	fiebre, dolor localizado	escalofríos, fatiga, dolor en la zona de			

en el lugar de administración		inyección, aumento de la 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>Hematología</u> neutrofilia o eosinofilia, disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes, aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos	<u>Bioquímica</u> aumento de sodio o calcio, disminución de la glucemia no basal, aumento o disminución de cloruro, · <u>Hematología</u> aumento del recuento de reticulocitos, neutropenia			

* Ver sección 4.4.

** Ver secciones 4.3 y 4.5.

† Ver a continuación.

Las siguientes reacciones adversas a linezolid se consideraron graves en casos raros: dolor abdominal localizado, accidente isquémico transitorio e hipertensión.

† En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante un máximo de 28 días, el 2,0 % de los pacientes notificaron anemia. En un programa de uso compasivo en pacientes con infecciones potencialmente mortales y enfermedades concomitantes subyacentes, el porcentaje de pacientes que presentaron anemia fue del 2,5 % (33/1326) cuando recibieron linezolid durante un periodo ≤ 28 días, y del 12,3 % (53/430) cuando lo recibieron durante un periodo > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave medicamentosa que requirió una transfusión sanguínea fue del 9 % (3/33) en los pacientes tratados durante un periodo ≤ 28 días y del 15 % (8/53) en los tratados durante un periodo > 28 días.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los estudios clínicos realizados en más de 500 pacientes de edad pediátrica (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican que el perfil de seguridad de linezolid en estos pacientes difiera del de los 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se conoce un antídoto específico.

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil: Se aconseja instaurar un tratamiento sintomático junto con el mantenimiento de la filtración glomerular. Aproximadamente el 30 % de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, sin embargo, no hay datos disponibles sobre la eliminación de linezolid por diálisis peritoneal ni por hemoperfusión. Los dos metabolitos principales de linezolid también se eliminan en parte por 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: J01XX08

Propiedades generales

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos. Posee actividad *in vitro* frente a bacterias aeróbicas Gram-positivas y microorganismos anaerobios. Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Específicamente, se une al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación.

In vitro, el efecto post antibiótico (EPA) de linezolid para el *Staphylococcus aureus* fue de 2 horas aproximadamente. En modelos animales, el EPA *in vivo* fue de 3.6 y 3.9 horas para el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. En estudios con animales, el parámetro farmacodinámico clave de eficacia fue el tiempo durante el que el nivel plasmático de linezolid excedió la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la CMI establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para estafilococos y enterococos son: sensibles ≤ 4 mg/L y resistentes > 4 mg/L. Para estreptococos (incluyendo *S. pneumoniae*) los puntos de corte son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes > 4 mg/L. Los puntos de corte de la CMI no relacionados con una especie son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes > 4 mg/L. Los puntos de corte de la CMI no relacionados con una especie se han determinado principalmente a partir de los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI de especies específicas. Sólo pueden utilizarse para microorganismos en los que no se hayan determinado puntos de corte específicos y para aquellas especies en las que no está recomendado el test de sensibilidad.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar con la localización geográfica y con el tiempo en determinadas especies, por tanto, es conveniente disponer de información local acerca de las resistencias, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Si fuera necesario, se debe consultar a un especialista cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad del fármaco, al menos contra algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

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 del grupo C Estreptococos del grupo G Anerobios grampositivos <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Microorganismos resistentes</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacterias</i> <i>Pseudomonas</i> spp.

* La eficacia clínica ha sido demostrada frente a cepas aisladas sensibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

Si bien linezolid muestra cierta actividad *in vitro* frente a *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, los datos disponibles son insuficientes para demostrar su eficacia clínica.

Resistencia

Resistencia cruzada:

El mecanismo de acción de linezolid es diferente al de otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con cepas clínicas (esto es, estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y estreptococos resistentes a penicilina y a 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 ARNr 23S.

Como se ha documentado con otros antibióticos al utilizarse en pacientes con dificultad para tratar infecciones y/o por períodos de tiempo prolongados, se han observado descensos emergentes en la sensibilidad frente a linezolid. La resistencia a linezolid se ha notificado en enterococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. Este hecho se ha asociado generalmente a tratamientos prolongados y a la presencia de materia protésico o abscesos no drenados. Cuando un organismo resistente a antibióticos se encuentra en el hospital, es importante hacer hincapié en las políticas de control de la infección.

Información de ensayos clínicos

Estudios en la población pediátrica:

En un estudio abierto, la eficacia de linezolid (10 mg/kg cada 8 horas) se comparó con vancomicina (10-15 mg/kg cada 6-24 horas) en el tratamiento de infecciones sospechadas o probadas por patógenos Gram-positivos resistentes (neumonía nosocomial, infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, bacteriemia asociada al catéter, bacteriemia idiopática 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) con linezolid y vancomicina, respectivamente (IC del 95 %: -4,9, 14,6).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Linezolid ELC contiene principalmente (s)-linezolid, que es biológicamente activo y es metabolizado para dar lugar a derivados inactivos.

Absorción

Linezolid se absorbe rápida y ampliamente tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad oral absoluta de linezolid (administración por vía oral e intravenosa en un estudio cruzado) es completa (aproximadamente del 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.

Tras la administración intravenosa de 600 mg dos veces al día, la $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ de linezolid en plasma (media y [DE]) determinadas en el estado de equilibrio fueron de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.

En otro estudio, tras la administración oral de 600 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ fueron de 21,2 [5,8] mg/l y 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Las condiciones de equilibrio se alcanzan al segundo día de administración.

Distribución

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

En estudios en voluntarios sanos con un número limitado de participantes se determinaron las concentraciones de linezolid en varios fluidos corporales tras múltiples dosis. Las proporciones de linezolid en saliva y sudor con respecto al plasma fueron de 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. Las proporciones en el fluido del revestimiento epitelial y en las células alveolares del pulmón fueron de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente, determinadas en la $C_{\text{máx}}$ en estado de equilibrio. En un estudio a pequeña escala en pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales y esencialmente sin inflamación meníngea, la proporción de linezolid en el líquido cefalorraquídeo con respecto al plasma fue de 0,7:1,0 en la $C_{\text{máx}}$ después de la administración de dosis múltiples de linezolid.

Biotransformación

Linezolid es metabolizado principalmente por oxidación del anillo morfolínico, lo cual produce mayormente dos derivados inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto: el metabolito ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) y el metabolito hidroxietilglicina (PNU-142586). La hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito predominante en seres humanos y se cree que se forma a través de un proceso no enzimático. El ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) es menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

En pacientes con normofunción renal o con insuficiencia renal de leve a moderada, linezolid en el estado de equilibrio se excreta principalmente por la orina en forma de PNU-142586 (40 %), fármaco original (30 %) y PNU-142300 (10 %). La detección del fármaco original en heces es prácticamente inexistente, mientras que aproximadamente un 6 % y un 3 % de cada dosis aparece como PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La semivida de eliminación de linezolid es, en promedio, de 5-7 horas.

El aclaramiento extrarrenal constituye alrededor de un 65 % del aclaramiento total de linezolid. A medida que aumenta la dosis de linezolid, se observa un pequeño grado de no linealidad en el aclaramiento. Este hallazgo parece deberse al menor aclaramiento renal y extrarrenal a concentraciones superiores de linezolid. Sin embargo, la diferencia en el aclaramiento es reducida y no se refleja en la semivida de eliminación aparente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: tras la administración de dosis únicas de 600 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se observó un incremento de 7-8 veces de la exposición a los dos principales metabolitos de linezolid en plasma. No obstante, no aumentó el AUC del fármaco original. Aunque los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por hemodiálisis, tras la administración de dosis únicas de 600 mg la concentración plasmática de los metabolitos después de la diálisis siguió siendo considerablemente superior a la observada en los pacientes con normofunción renal o insuficiencia renal de leve a moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales recibían hemodiálisis regularmente, 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. Las concentraciones plasmáticas máximas de linezolid no se vieron afectadas.

No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones porque los datos de seguridad disponibles por el momento son escasos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática: datos limitados indican que no existe una alteración de la farmacocinética de linezolid, PNU-142300 y PNU-142586 en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clases A o B de Child-Pugh). La farmacocinética de linezolid no se ha evaluado en pacientes con

insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Sin embargo, dado que linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, no se espera que la insuficiencia hepática altere significativamente su metabolismo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (< 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 se necesitan estudios adicionales. Estudios farmacocinéticos indican que tras dosis únicas y múltiples en niños (de 1 semana a 12 años) el aclaramiento de linezolid (en base a 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 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 (en base a Kg de peso corporal) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por tanto, los neonatos que reciben 10mg/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 adultos tras la administración de una dosis de 600 mg. Por tanto, en adolescentes que reciben una dosis 600 mg cada 12 horas la exposición será similar a la de los adultos que reciben la misma dosis.

En pacientes pediátricos con shunt ventriculoperitoneal a los que se administró 10 mg/kg de linezolid, bien 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 dosis múltiples de linezolid. No se alcanzaron consistentemente o se mantuvieron concentraciones terapéuticas en el LCR. Por tanto, no se recomienda el uso de linezolid en 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 o más años.

Mujeres: Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente inferior a los hombres y el aclaramiento medio se reduce aproximadamente un 20% cuando se corrige según el peso corporal. Las concentraciones plasmáticas en mujeres son algo mayores, 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 las concentraciones plasmáticas en mujeres sean sustancialmente superiores a las que se sabe que son bien toleradas; por tanto, no se requiere ajuste de dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Linezolid disminuyó la fertilidad y la actividad reproductora de las ratas macho a niveles de exposición aproximadamente iguales a los niveles 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 las pruebas 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 de rata. Los suplementos de testosterona no produjeron ningún efecto sobre las alteraciones de la fertilidad mediadas por linezolid. En perros tratados durante un mes no se observó hipertrofia epididimal, aunque se observaron cambios en el peso de la próstata, en testículos y epidídimos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y ratones no mostraron efectos teratogénicos a niveles de exposición equivalentes o 4 veces superiores, a los niveles en humanos. 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 especie de ratones. En ratas, se observó una ligera toxicidad materna a exposiciones inferiores a las esperadas en exposiciones clínicas. Se observó una toxicidad fetal leve, manifestada por una disminución del peso corporal fetal, una reducción en la osificación de las esterneras, una menor supervivencia de las crías y leves retrasos de la maduración. Al aparear estas mismas crías, se evidenció un incremento reversible de las pérdidas preimplantación, relacionadas con la dosis, con la correspondiente disminución de la fertilidad. En conejos, sólo se produjo reducción del peso corporal fetal en presencia de toxicidad materna (signos clínicos, reducción de la ganancia de peso y del consumo de alimentos) a niveles bajos de exposición de 0,06 veces comparado con la exposición esperada en humanos basándose en el AUC. Se sabe que esta especie es sensible al efecto de los antibióticos.

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

Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros.

En ratas, a las que se administraron dosis de 80 mg/Kg/día de linezolid oral durante 6 meses, se observó una degeneración axonal mínima o media, no reversible en el nervio ciático; también se observó degeneración mínima del nervio ciático en un macho a este nivel de dosis en una necropsia realizada en el tercer mes del intervalo de tratamiento. Se realizó una evaluación morfológica de sensibilidad en tejidos sometidos a técnicas de fijación por perfusión para investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. Se evidenció degeneración mínima a moderada del nervio óptico en 2 de 3 ratas macho tras 6 meses de administración, pero la relación directa con el fármaco fue dudosa debido a la naturaleza exacta del hallazgo y a su distribución asimétrica. La degeneración del nervio óptico observada era microscópicamente comparable a la degeneración unilateral, espontánea del nervio óptico encontrada en ratas de edad avanzada y puede tratarse de una exacerbación del cambio evolutivo normal.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución

Lactosa monohidrato

Glicolato sódico de almidón tipo A (patata)
Hidroxipropilcelulosa
Silice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular:
Opadry blanco 03B28796
[hipromelosa, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol]

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

El frasco de HDPE se debe utilizar en un plazo de 7 meses tras la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE blanco con tapón de polipropileno y cierre a prueba de niños (CPN) que contiene 10, 20 o 30 comprimidos.

Frasco de HDPE blanco con tapón de polipropileno y cierre a prueba de niños (CPN) que contiene 100 o 500 comprimidos (solo para uso hospitalario).

Blísters laminados de policloruro de vinilo (PVC)-policloruro de vinilideno (PVDC)/aluminio de 10 comprimidos, envasados en una caja. Tamaños de envases: 10, 20, 30, 60 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Karolinska 650/1, Karlin,
186 00 Prague 8,
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019