FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linezolid Mylan 2 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 2 mg de linezolid. Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 600 mg de linezolid.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada mililitro de solución para perfusión contiene 0,38 mg de sodio.
Cada bolsa de 300 ml de solución para perfusión contiene 114 mg de sodio.

Cada mililitro de solución para perfusión contiene 48 mg de glucosa.
Cada bolsa de 300 ml de solución para perfusión contiene 14,4 g de glucosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla.
El pH de la solución es 4,5 - 5,0.
La osmolalidad es de 270 – 330 mosmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Neumonía nosocomial
Neumonía adquirida en la comunidad

Linezolid está indicado en adultos para el tratamiento de la neumonía nosocomial y la neumonía adquirida en la comunidad cuando se sabe o se sospecha que está causada por bacterias Gram-positivas sensibles a esta sustancia. Para determinar si linezolid es un tratamiento apropiado, deben considerarse los resultados de los análisis microbiológicos o la información sobre la prevalencia de la resistencia a los antibióticos entre las bacterias Gram-positivas (ver en la sección 5.1 los microorganismos pertinentes).

Linezolid carece de actividad frente a las infecciones causadas por microorganismos Gram- negativos. El tratamiento específico frente a este tipo de microorganismos se iniciará al mismo tiempo si se documenta o se sospecha de la existencia de un microorganismo Gram-negativo.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Linezolid carece de actividad frente a las infecciones causadas por microorganismos patógenos Gram-negativos. Linezolid solo debe usarse en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos con una coinfección conocida o posible por microorganismos Gram -negativos si no se dispone de opciones terapéuticas alternativas (ver sección 4.4). En estas circunstancias hay que iniciar concomitantemente el tratamiento frente a los microorganismos Gram-negativos.

El tratamiento con linezolid 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
Para iniciar el tratamiento con linezolid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral
Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden cambiar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté clínicamente indicado. En este caso no se requiere un ajuste posológico ya que linezolid tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 100 %.

Dosis recomendadas y duración del tratamiento en adultos:
La duración del tratamiento depende del microorganismo patógeno, del lugar de infección y de su gravedad, y 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 ni la eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver sección 4.4).

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

Las dosis recomendadas son idénticas para la solución para perfusión y los comprimidos/granulado para suspensión oral y son las siguientes:

Infecciones	*Dosis*	*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 de los tejidos blandos	600 mg dos veces al día	

Población pediátrica: No se puede establecer una recomendación posológica ya que no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de linezolid en niños y adolescentes (< 18 años) (ver secciones 5.1 y 5.2). Por tanto, hasta que no se disponga de más datos, no se recomienda usar linezolid en esta población.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal grave (es decir, CLCR < 30 ml/min): No se requiere un ajuste de la dosis. Ya que se desconoce la relevancia clínica que tiene la exposición de estos pacientes a concentraciones altas (hasta 10 veces) de los dos metabolitos principales de linezolid, este medicamento se utilizará con especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave y se administrará únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo..

Dado que aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciban dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodiálisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada.
Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

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

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

Forma de administración:
La dosis recomendada de linezolid debe administrarse por vía intravenosa dos veces al día.

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

4.3. Contraindicaciones

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

Linezolid no debe usarse en pacientes que se estén medicando con inhibidores de las monoamino oxidasas A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma dicha medicación.
A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no debe administrarse a pacientes con las siguientes condiciones clínicas subyacentes o que estén en tratamiento con los siguientes tipos de medicamentos concomitantes:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, trastornos esquizoafectivos, estados de confusión aguda.
- Pacientes que toman alguno de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina (ver sección 4.4), antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT_1 de la serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluidos broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (como

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

epinefrina y norepinefrina), medicamentos dopaminérgicos (p. ej., dopamina y dobutamina), petidina o buspirona.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión
Se ha notificado mielosupresión (incluida anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los casos en que se conoce el desenlace, se ha constatado que los parámetros hematológicos afectados se normalizan cuando se suspende el tratamiento. Parece existir una relación entre el riesgo de estos efectos y la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada en tratamiento con linezolid pueden presentar un mayor riesgo de experimentar discrasias sanguíneas que los pacientes más jóvenes. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, independientemente de si están sometidos a diálisis o no. Por lo tanto, se recomienda realizar una estrecha monitorización del hemograma en pacientes que: presentan anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; reciban medicación concomitante que pueda disminuir la concentración de hemoglobina, que reduzca los valores del hemograma o que afecte de forma adversa a la cifra o a la función plaquetaria; presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid solo debe administrarse a estos pacientes si es posible realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión significativa debe suspenderse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implementar las medidas terapéuticas apropiadas.
Se recomienda además realizar un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula)) a los pacientes tratados con linezolid, independientemente de su hemograma basal.

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

Se han notificado casos de anemia sideroblástica durante la experiencia postcomercialización. En los casos en que se conoce el momento del comienzo, la mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con linezolid 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 los tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina: 78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%). El principal factor que influyó en la mortalidad fue el estado basal de infección por Gram positivos. La mortalidad fue similar en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (*odds ratio* 0,96; intervalo de confianza al 95%: 0,58-1,59), pero fueron significativamente mayores (p = 0,0162) en el grupo tratado con linezolid en los pacientes infectados por algún otro microorganismo patógeno o en los que no se aisló ninguno en el periodo basal (*odds ratio* 2,48; intervalo de confianza al 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y en los 7 días posteriores a la suspensión del fármaco del estudio. En el grupo tratado con linezolid hubo más pacientes infectados por microorganismos Gram-negativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por estos microorganismos y por infecciones polimicrobianas. Por tanto, linezolid solo debe usarse en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una posible o conocida coinfección por microorganismos Gram-negativos si no existen otras opciones terapéuticas alternativas (ver sección 4.1). En estas circunstancias hay que iniciar concomitantemente el tratamiento frente a los microorganismos Gram-negativos.

Diarrea y colitis asociadas al uso de antibióticos

Se han notificado diarrea asociada a antibióticos y colitis asociada a antibióticos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, y su intensidad puede ir de diarrea leve a colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea intensa durante o después del uso de linezolid. Si se sospecha o se confirma diarrea asociada a antibióticos o colitis asociada a antibióticos, se debe suspender el tratamiento actual con antibióticos, incluido linezolid, e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. En esta situación están contraindicados los inhibidores del peristaltismo.

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

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

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

Neuropatía óptica y periférica
Se han notificado casos de neuropatía periférica, así como de neuropatía óptica y neuritis óptica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con linezolid; estos casos han

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante periodos superiores al máximo recomendado de 28 días.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos sobre la fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los estudios realizados en ratas adultas macho a niveles de exposición similares a los esperados en seres humanos, linezolid redujo de forma reversible la fertilidad e indujo una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino en humanos (ver sección 5.3).

Ensayos clínicos
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid con la administración superior a 28 días.

Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decúbito o lesiones isquémicas, quemaduras graves ni gangrena. Así pues, la experiencia en la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías es limitada.

Excipientes
Cada mililitro de la solución contiene 48 mg (esto es, 14,4 g/300 ml) de glucosa, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
Cada mililitro de la solución contiene también 0,38 mg (esto es, 114 mg/300 ml) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en 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 monoamino oxidasa (IMAO). Existen muy pocos datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que podrían incrementar el riesgo por una inhibición de la MAO. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que se realice un seguimiento y monitorización estrechos del paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones potenciales que producen aumento de la tensión arterial
Linezolid intensificó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloruro de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración concomitante 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 producen pseudoefedrina o fenilpropanolamina solas y los 8-11 mmHg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que, si se administra linezolid conjuntamente con fármacos vasopresores como los dopaminérgicos, se ajusten las dosis de éstos cuidadosamente para lograr la respuesta deseada.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado 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, aunque la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3), el tratamiento de los pacientes, para los que la administración concomitante de linezolid y fármacos serotoninérgicos es esencial, se describe en la sección 4.4.

Uso 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 indica que únicamente hay que evitar la ingestión de cantidades excesivas de alimentos o bebidas con un 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 estudió el efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid en 16 voluntarios adultos sanos de sexo masculino a los que se administró linezolid 600 mg dos veces al día durante 2,5 días, con y sin rifampicina 600 mg una vez al día durante 8 días. Rifampicina disminuyó la Cmáx y el AUC de linezolid un promedio del 21 % [IC al 90%, 15, 27] y una media del 32 % [IC al 90%, 27, 37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y su importancia clínica.

Warfarina
La administración simultánea de warfarina y linezolid en estado de equilibrio produjo una reducción del 10% del INR máximo medio y una disminución del 5% del INR del AUC. Los datos procedentes de pacientes tratados con warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si la hubiere, de estos resultados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos suficientes relativos al uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Existe un posible riesgo en seres humanos.

Linezolid no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario, es decir, solamente si el beneficio potencial supera al posible riesgo.

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

Fertilidad
En estudios con animales, linezolid ha reducido la fertilidad (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La tabla siguiente ofrece una relación de las reacciones adversas al medicamento según su frecuencia basada en todos los datos de causalidad de estudios clínicos que incluyeron más de 2.000 pacientes adultos, que recibieron las dosis recomendadas de linezolid durante un máximo de 28 días.

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (8,4 %), cefalea (6,5 %), náuseas (6,3 %) y vómitos (4,0 %).
Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco y notificadas con más frecuencia que obligaron a suspender el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes suspendió el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el medicamento.

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

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 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*		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia*†	Leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia	Pancytopenia*		Mielosupresión*, anemia sideroblástica*
Trastornos del sistema					Anafilaxia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
inmunológico					
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 visión del color*
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			
Trastornos cardíacos		Arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Ataques isquémicos transitorios, flebitis, tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal localizado o general, estreñimiento,	Pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, xerostomía, glositis, heces blandas,	Cambio del color superficial de los dientes		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	dispepsia	estomatitis, cambios de color o trastornos de la lengua			
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales; incremento de la AST, ALT o fosfatasa alcalina	Incremento de la bilirrubina total			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción cutánea	Urticaria, dermatitis, diaforesis			Trastornos vesiculares como los descritos como síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, alopecia
Trastornos renales y urinarios	Incremento de BUN	Insuficiencia renal, poliuria, incremento de creatinina			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos vulvovaginales			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, cansancio, dolor en el lugar de la inyección, polidipsia			
Exploraciones complementari	<u>Bioquímica</u> Aumento de	<u>Bioquímica</u> Aumento de			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
as	LDH, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia posprandial. 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 eritrocitos. Aumento o disminución de las cifras de plaquetas o de leucocitos.	sodio o calcio. Disminución de la glucemia posprandial. Aumento o disminución de cloruro. <u>Hematología</u> Aumento de la cifra de reticulocitos. Neutropenia.			

* Ver sección 4.4.
** Ver secciones 4.3 y 4.5.
† Ver más abajo.

Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos raros: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

† En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante un máximo de 28 días, 2,0% de los pacientes notificó anemia. En un programa de uso compasivo en pacientes con infecciones potencialmente mortales y enfermedades concomitantes subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrolló anemia con el tratamiento de linezolid durante ≤ 28 días fue del 2,5% (33/1.326) en comparación con el 12,3% (53/430) con el tratamiento > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionada con el fármaco y que requirió transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados ≤ 28 días y del 15% (8/53) en los tratados durante > 28 días.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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: https:// 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 medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, pero no se dispone de datos de eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos metabolitos principales de linezolid también se eliminan en cierto grado por la hemodiálisis.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos.
Código ATC: J 01 X X 08

Propiedades generales
Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas. Posee actividad *in vitro* frente a bacterias aerobias Gram-positivas y microorganismos anaerobios. Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas bacterianas mediante un mecanismo de acción exclusivo. Específicamente, se une a un lugar 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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puntos de corte
Los puntos de corte de la concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST) para estafilococos y enterococos son los siguientes: 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 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. Solo se usan para microorganismos a los que no se les ha adjudicado un valor crítico específico y no para las especies en las que no se recomienda la realización de antibiogramas.

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

Categoría
Microorganismos sensibles Aerobios Gram positivos: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Estafilococos coagulasa negativos *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Estreptococos grupo C Estreptococos grupo G Anaerobios Gram positivos: *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus* sp.
Microorganismos resistentes *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria* spp. *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* spp.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*La eficacia clínica ha sido demostrada con cepas sensibles en indicaciones clínicas aprobadas.

Aunque linezolid muestra alguna actividad *in vitro* frente a *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, los datos disponibles no son suficientes para demostrar su eficacia clínica.

Resistencia

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

La resistencia a linezolid está asociada a mutaciones puntuales en el 23S rRNA.

Como se ha documentado con otros antibióticos usados en pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o durante periodos prolongados, con linezolid se han observado reducciones patentes de la sensibilidad. Se ha notificado resistencia a linezolid en enterococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. Esto se ha relacionado generalmente con sesiones prolongadas del tratamiento y la presencia de materiales protésicos o abscesos no exudados. Cuando en el hospital se detectan microorganismos resistentes a los antibióticos es importante reforzar las políticas de control de la infección.

Información de estudios clínicos

Estudios en la población pediátrica
En un estudio abierto se comparó la eficacia de linezolid (10 mg/kg cada 8 horas) con la de vancomicina (10-15 mg/kg cada 6-24 h) en el tratamiento de infecciones cuya causa sospechada o demostrada fueron microorganismos Gram-positivos resistentes (incluida la neumonía nosocomial, infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea, bacteriemia asociada a catéter,, 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 84,5 % (60/71) para linezolid y vancomicina, respectivamente (IC al 95 %: -4,9, 14,6).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Linezolid contiene principalmente (S)-linezolid, que es biológicamente activo y es metabolizado para formar derivados inactivos.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras la administración intravenosa de 600 mg dos veces al día, las Cmáx y Cmín plasmáticas de linezolid (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 administrar 600 mg dos veces al día por vía oral hasta alcanzar el estado de equilibrio, la Cmáx y Cmín fueron de 21,2 [5,8] mg/l y 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzaron al segundo día de administración.

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

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

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

Eliminación
En pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada, linezolid, en estado estacionario, se excreta principalmente en orina como PNU-142586 (40%), fármaco inalterado (30%) y PNU-142300 (10%). Prácticamente no se halla fármaco inalterado en las heces, mientras que aproximadamente un 6% y 3% de cada dosis aparece como PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La semivida de eliminación de linezolid es de 5-7 horas.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Tras dosis únicas de 600 mg, hubo un aumento en la exposición plasmática a los dos metabolitos principales de linezolid de 7-8 veces, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). No obstante, no se incrementó el AUC del fármaco inalterado. Aunque existe un cierto grado de eliminación de los metabolitos principales de linezolid por hemodiálisis, los niveles

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

plasmáticos de los metabolitos fueron aun considerablemente mayores después de la diálisis tras dosis únicas de 600 mg que los observados en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal de leve a moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales estaban sometidos a hemodiálisis regularmente, las concentraciones plasmáticas máximas de los 2 metabolitos principales tras varios días de tratamiento fueron 10 veces superiores a las observadas en pacientes con función renal normal. En cambio, las concentraciones plasmáticas máximas de linezolid no se modificaron.

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

Insuficiencia hepática: Datos limitados indican que los metabolitos de linezolid, PNU-142300 y PNU-142586, no se alteran en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clases Child-Pugh A o B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) la farmacocinética de linezolid no se ha evaluado. Sin embargo, como linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, no se espera que el deterioro de la función 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 es necesario llevar a cabo estudios adicionales. Estudios farmacocinéticos indican que con dosis únicas y repetidas en niños (de 1 semana a 12 años de edad) el aclaramiento de linezolid (tomando como base los kilogramos de peso corporal) fue mayor en pacientes pediátricos que en adultos, pero disminuyó al aumentar la edad.

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

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

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

En pacientes pediátricos con derivación 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 cefalorraquídeo (LCR) después de la administración de dosis únicas o dosis múltiples de linezolid. No se alcanzaron ni se mantuvieron de forma sistemática 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 años o mayores.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de toxicidad reproductora en ratones y ratas no evidenciaron efectos teratógenos a niveles de exposición 4 veces superiores, o equivalentes, respectivamente, a los esperados en seres 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 esternales en la especie de ratones. En ratas se observó una ligera toxicidad materna a exposiciones inferiores a las esperadas en clínica. Se observó una toxicidad fetal leve, manifestada por una disminución del peso corporal fetal, una reducción en la osificación de las esternebras, una menor supervivencia de las crías y leves retrasos de la maduración. Al aparear estas mismas crías, se evidenció un incremento reversible y dependiente de la dosis de las pérdidas preimplantación, con la correspondiente disminución de la fertilidad. En conejos se observó una disminución del peso corporal fetal solo cuando existió toxicidad materna (signos clínicos, menor ganancia del peso corporal y menor consumo de alimento) con concentraciones de exposición bajas, 0,06 veces la exposición prevista en el ser humano, basándose en las AUC. Se sabe que la especie es sensible a los efectos de los antibióticos.

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

Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros.

En ratas tratadas con linezolid 80 mg/kg/día por vía oral durante 6 meses también se observó una degeneración axonal del nervio ciático de mínima a leve, no reversible; también se observó degeneración mínima del nervio ciático en 1 macho tratado con esta dosis en una necropsia intermedia realizada a los 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica de sensibilidad de los tejidos fijados por perfusión para buscar signos de degeneración del nervio óptico. Se observó una degeneración del nervio óptico mínima o moderada en 2 de 3 ratas macho tras 6 meses de tratamiento, aunque no se pudo establecer una relación directa con el fármaco dada la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio óptico observada fue microscópicamente comparable a la degeneración unilateral espontánea del nervio óptico en ratas envejecidas y puede ser una exacerbación de un cambio básico común.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glucosa monohidrato
Citrato de sodio (E331)
Ácido cítrico anhidro (E330)
Ácido clorhídrico (E507) (en solución al 10 %; para el ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (E524) (en solución al 10 %; para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No se deben añadir aditivos a esta solución. Si linezolid se administra con otros medicamentos simultáneamente, cada uno debe administrarse por separado de acuerdo con sus instrucciones de uso. De forma similar, si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión secuencial de varios fármacos, esta debe lavarse antes y después de la administración de linezolid con una solución para perfusión compatible (ver sección 6.6).

Se sabe que Linezolid Mylan solución para perfusión no es compatible físicamente con los siguientes compuestos: amfotericina B, hidrocloruro de clorpromazina, diazepam, isetionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y sulfametoxazol/trimetoprima. Además, químicamente no es compatible con ceftriaxona sódica.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura: 30 meses
Tras la apertura: Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación bacteriana, el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original (bolsa y caja) para protegerlo de la luz.
Para condiciones de almacenamiento después de la primera apertura, ver la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Una bolsa de perfusión de polipropileno, transparente, de incolora a amarillenta, con uno o dos puertos, acondicionada en una bolsa transparente de papel de aluminio laminado. La bolsa contiene 300 ml de solución y está envasada en una caja.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cada caja contiene 1*, 2**, 5, 10, 20 o 25 bolsa(s) de perfusión. Además, las siguientes cajas están disponibles como envases hospitalarios de:
*5, 10 o 20
**3, 6 o 10

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Retirar la bolsa exteriorsolamente en el momento de su uso, comprobando si existen fugas menores apretando firmemente la bolsa. En caso de fugas, no debe utilizarse la bolsa porque puede haberse perdido la esterilidad. La solución se debe inspeccionar visualmente antes de su uso y solo deben utilizarse las soluciones trasparentes y libres de partículas.

No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas. Se debe desechar toda la solución sobrante. No reconectar bolsas parcialmente utilizadas.

Linezolid Mylan solución para perfusión es compatible con las soluciones siguientes: glucosa al 5% para perfusión intravenosa, cloruro de sodio al 0,9% para perfusión intravenosa, solución Ringer-lactato para preparaciones inyectables (solución inyectable de Hartmann).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios