FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linezolid Krka 2 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:
- Glucosa (13,7g/300 ml)
- Sodio (114 mg/300 ml)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente amarilla a amarilla-marrón (pH: 4,6-5,2, osmolaridad: 270 mOsmol/kg-320 mOsmol/kg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Neumonía nosocomial
Neumonía adquirida en la comunidad

Linezolid Krka 2 mg/ml está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial en adultos, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias Gram-positivas sensibles a linezolid. Para determinar si Linezolid Krka 2 mg/ml 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, para los microorganismos apropiados).

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

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

Linezolid Krka 2 mg/ml está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos en adultos **sólo** cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias Gram-positivas sensibles a linezolid.

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

Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos Gram-negativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (ver sección 4.4). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a 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

Como tratamiento inicial se puede usar Linezolid solución para perfusión, comprimidos recubiertos con película o suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%.

Duración y dosificación recomendada para el tratamiento en adultos:
La duración del tratamiento depende del patógeno, del lugar de la infección, de la 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 y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver sección 4.4).

Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren aumentar la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CL_{CR} < 30 ml/min):
No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. 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.

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

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 solamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo.

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

Pacientes con insuficiencia hepática:
No se requiere ajustar la dosis. Sin embargo, debido a que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, se recomienda utilizar linezolid solamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica:
Los datos de seguridad y de eficacia de linezolid en niños y adolescentes (<18 años edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis (ver secciones 5.1 y 5.2). Por consiguiente, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.

Forma de administración

La dosis recomendada de linezolid se debe administrar 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 linezolid o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban 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 se administrará a pacientes con las siguientes condiciones clínicas subyacentes o 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 del receptor 5-HT_1 de serotonina (triptanos), agentes simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), medicamentos 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 pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento (ver sección 4.6).

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

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, reduzca el recuento de hematíes 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. Linezolid sólo debe administrarse a estos pacientes si es posible realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina en sangre, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión significativa, debe interrumpirse 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, un hemograma completo semanal (incluyendo niveles de hemoglobina, plaquetas, y recuento leucocitario absoluto y formula) 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 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 mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea durante la experiencia postcomercialización, 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 postcomercialización. 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 factor principal que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por Gram-positivos. Las tasas de

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

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 brazo 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 brazo 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 asociada a antibióticos y colitis

Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos y de colitis asociada a antibióticos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. Por tanto, es importante tener en cuenta 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 suspender uno o los dos agentes; si se suspende el tratamiento concomitante con el agente serotoninérgico, pueden desaparecer los síntomas.

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

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 ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días.

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

En pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, la continuación del tratamiento con linezolid, debe ser valorada 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 cuando se administra a pacientes que presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan el riesgo de inhibir la MAO. 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.

Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Por ejemplo, aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis

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

recomendadas presentaron candidiasis asociada al tratamiento durante los ensayos clínicos. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Poblaciones especiales

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

Disminución de 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.

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

300 ml de solución contienen 114 mg de sodio (5 mmol) lo que deberá tenerese 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 no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO). Los datos de los estudios de interacción 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 mm Hg que produce linezolid solo, los 14–

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

18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8–11 mm Hg 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

Se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano en voluntarios sanos. A los sujetos se les administró dextrometorfano (dos dosis de 20 mg 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, 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 Cmax 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 (Cociente Normalizado Internacional) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del

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

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

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (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 de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento.

Fertilidad
Linezolid causó una disminución de la fertilidad en estudios en animales (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

En la siguiente tabla, se relacionan todas las reacciones adversas de este medicamento y sus frecuencias basadas en todos los datos de causalidad de los ensayos clínicos en los que participaron en total más de 2.000 pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron diarrea (8.4%), cefalea (6.5%) náuseas (6.3 %), y vómitos (4.0%).

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

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la tabla en la categoría de “Frecuencia no conocida”, ya que la frecuencia no se ha podido estimar a partir de los datos disponibles.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (de ≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (de ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raros (< 1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada en base a 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	Pancitopenia*		Mielosupresión*, anemia sideroblastica*
Trastornos del sistema inmunológico					Anafilaxias
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		Acúfenos			
Trastornos cardíacos		Arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Ataques isquémicos transitorios , flebitis/tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, dispepsia	Pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	Decoloración de la superficie dental		
Trastornos	Pruebas de	Incremento de la			

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

hepatobilliares	función hepática anormales; incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina	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 en el lugar de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, fatiga, dolor en la zona de 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	<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.			

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

	leucocitos				

* Ver sección 4.4.
** Ver sección 4.3 y 4.5
† Ver 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 periodos de hasta 28 días de tratamiento, el 2 % de los pacientes notificaron anemia. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que suponían una amenaza para la vida y con co-morbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid ≤ 28 días fue del 2,5% (33/1326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados ≤ 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican que el perfil de seguridad de linezolid para los pacientes pediátricos difiera del de 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: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas
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.
Tratamiento
No se conoce un antídoto específico.

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil:

Se aconsejan 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos. Código ATC: J01 XX08

Mecanismo de acción

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.

Efectos farmacodinámicos

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 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

Puntos de corte clínicos de la CMI establecidos por el EUCAST para linezolid (01.01.2016, v 6.0)

	Sensible	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 4mg/L	>4 mg/L
Enterococcus spp.	≤ 4mg/L	>4 mg/L
Streptococcus A,B,C,G	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
Puntos de corte no relacionados con especies específicas*	≤ 2 mg/L	>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. 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 geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y sería bueno disponer de información acerca de las resistencias locales, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

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

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* spp.
Microorganismos resistentes *Haemophilus influenzae* *Moxarella catarrhalis* *Neisseria* spp *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* spp.

*La eficacia clínica ha sido demostrada para 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 suficiente para demostrar su eficacia clínica.

Resistencia

Resistencia cruzada

El mecanismo de acción de linezolid difiere de los de las otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con aislados clínicos (incluyendo 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 antimicrobianos.

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

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 protésica 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Estudios en la población pediátrica:

En un estudio abierto, se comparó la eficacia de linezolid (10 mg/kg cada 8 horas) con vancomicina (10-15 mg/kg cada 6-24 horas) en el tratamiento de infecciones sospechadas o probadas por microorganismos Gram-positivos resistentes (incluidos neumonía nosocomial, infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia de causa desconocida 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 % (60/71) para linezolid y vancomicina, respectivamente (95%IC:-4,9, 14,6) (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Linezolid Krka 2 mg/ml contiene principalmente (s)-linezolid que es biológicamente activo y se metaboliza para formar derivados inactivos.

Absorción
Linezolid se absorbe rápida y ampliamente tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2 horas siguientes a la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de linezolid es completa, de aproximadamente el 100% (estudio cruzado de dosificación oral e intravenosa). La absorción no se ve afectada de forma significativa por los alimentos y la absorción de la suspensión oral es similar a la alcanzada con los comprimidos recubiertos con película.
Tras la administración intravenosa de 600 mg 2 veces al día, las Cmax y Cmin plasmáticas de linezolid (media y [DE]) determinadas en el estado estacionario fueron de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.
En otro estudio, tras administrar 600 mg dos veces al día por vía oral hasta alcanzar niveles estables, las Cmax y Cmin fueron de 21,2 [5,8] mg/l y 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Los niveles estables se alcanzaron al segundo día de administración.

Distribución
El volumen de distribución medio en el 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 tras múltiples dosis se determinaron en varios fluidos corporales de un número limitado de sujetos. 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 fluido de revestimiento epitelial y células alveolares del pulmón determinadas con Cmax en el estado estacionario fueron de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente. En un estudio en sujetos con derivaciones ventrículo-peritoneales sin inflamación meníngea significativa, la Cmax entre el linezolid en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma fue de 0,7:1,0 después de la administración de dosis múltiples de linezolid.

Biotransformación
Linezolid se metaboliza principalmente por la 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 humano predominante y se cree que se forma a través de un proceso no

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

enzimático. El metabolito ácido aminoetoxiacético (PNU-143000) es menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

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

El aclaramiento extrarrenal constituye aproximadamente un 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 de linezolid 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

Pacientes con insuficiencia renal: En un grupo de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se observó un aumento de los dos metabolitos principales del linezolid entre 7-8 veces después de administrar una dosis única de 600 mg. No obstante, no se incrementó el AUC del fármaco inalterado. Aunque existe un cierto grado de eliminación de los metabolitos principales de linezolid por hemodiálisis, los niveles plasmáticos de los metabolitos fueron aún considerablemente más elevados después de la diálisis tras dosis únicas de 600 mg que los observados en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales estaban sometidos 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. Los niveles plasmáticos máximos de linezolid no se modificaron.

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Datos limitados indican en la farmacocinética de linezolid, PNU-143000 y PNU-142586, no se alteran en los pacientes con insuficiencia hepática leve o 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).

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

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

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.

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 600mg. Por tanto, en adolescentes que reciben una dosis 600mg cada 12 horas la exposición será similar a la de los adultos que reciben la misma dosis.

En pacientes pediátricos con shunt ventrículo-peritoneal a los que se administró 10mg/kg de linezolid, bien cada 12 horas o cada 8 horas, se observaron concentraciones variables de linezolid en el líquido cerebroraquídeo (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.

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 esperados 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 ratones y ratas no mostraron efectos teratogénicos a niveles de exposición equivalentes ó 4 veces superiores, a los esperados 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 esternales en la especie de ratones. En

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

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 del esternón, 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 80mg/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 en la batería estándar de estudios.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glucosa monohidrato
Citrato de sodio dihidrato
Ácido cítrico anhidro
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se deben añadir aditivos en esta solución. Si linezolid se administra con otros fármacos 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 intravenosa secuencial de varios

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

fármacos, esta debe lavarse antes y después de la administración de linezolid con una solución compatible (ver sección 6.6).

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la apertura: se ha demostrado la estabilidad física y químicamente en uso durante 24 horas a temperatura ambiente en la bolsa primaria despues de quitar el acondicionamiento secundario (bolsa). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, de no ser así los tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Material de acondicionamiento primario:
Bolsa de plastico de poliolefina laminada (300 ml) con una válvula de plastico de poliolefina laminada y un conector a rosca de poliolefina.

Material de acondicionamiento secundario:
Bolsa exterior de tipo lámina multicapa. Láminas de la bolsa desde el exterior hacia el interior: poliester, aluminio, poliester, propileno, cajas de 1 a 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sólo para un único uso. Retirar la bolsa exterior solamente en el momento de su uso, comprobando si existen fugas menores apretando firmemente la bolsa. En caso de fugas, no debe utilizarse porque puede haber perdido la esterilidad. La solución se inspeccionará visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones trasparentes y libres de partículas.

Linezolid Krka 2 mg/ml 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 de Hartmann).

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

No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas con otros medicamentos. Desechar toda la solución sobrante. No volver a utilizar bolsas usadas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016

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

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