

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suvlus 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 600 mg de linezolid.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco ovaladograbados, de aproximadamente 9,3 mm x 19 mm, con “L” en una cara y “600” en la otra cara.

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 de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se sabe o se sospecha que está causada por bacterias Gram positivas. 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 sección 5.1 para los microorganismos apropiados).

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 sospecha 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 sólo cuando en las pruebas microbiológicas se ha constatado que la infección está causada por bacterias Gram positivas sensibles.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Linezolid puede ser usada como terapia inicial. 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 microorganismo del lugar de 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 del linezolid administrado en periodos 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 recomendaciones posológicas son las siguientes:

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

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

Pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de la dosis.

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

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de la creatinina [Cl_{cr}] < 30 ml/min): No se requieren ajustes de la dosis. Puesto que se desconoce la importancia clínica de una exposición mayor (hasta 10 veces) a los dos metabolitos principales del linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave, linezolid debe usarse con precaución en estos pacientes y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

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

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

Hasta 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).

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

Forma de administración

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

Vía de administración: Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Linezolid no debe usarse en pacientes que se estén medicando con inhibidores de las monoaminoxidasas A o B (como fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma dicha medicación

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Se 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 alteración de la función renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes que: presentan anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o que reduzca el recuento o que afecte de forma adversa al recuento o a la función plaquetaria; presenten alteración de la función renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Sólo debe administrarse linezolid a estos pacientes si es posible realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión 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 hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en 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 durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días.

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

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

En un estudio abierto en pacientes gravemente enfermos con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por Gram-positivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ($p = 0,0162$) en el 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 y colitis asociada a antibacterianos

Con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, se han notificado casos de diarrea asociada a antibacterianos y de colitis asociada a antibacterianos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis con desenlace mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con linezolid. Si se sospecha o se confirma diarrea asociada a antibacterianos 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.

Toxicidad 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 (TSRSs). Por tanto, está contraindicada la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos (ver sección 4.3), salvo si la administración de linezolid y agentes serotoninérgicos es absolutamente necesaria. En estos casos, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si aparecieran signos o síntomas se debe considerar discontinuar uno o los dos agentes; si se suspende el tratamiento con el agente serotoninérgico, pueden desaparecer los síntomas.

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.

La continuación del tratamiento con Linezolid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, 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 en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización del paciente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Uso junto con alimentos ricos en tiramina

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

Sobreinfección

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

Ocasionalmente, el uso de antibacterianos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Poblaciones especiales

Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con alteración de la función 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 alteración de la función hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos sobre la fertilidad

En los estudios realizados en ratas 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.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones potenciales que producen aumento de la presión sanguínea

Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreto de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11mm 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

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

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

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

Utilización junto con alimentos ricos en tiramina

No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja).

Medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P450

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

Rifampicina

Se ha estudiado el efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid en dieciséis varones adultos sanos a los que se les administró 600 mg de linezolid dos veces al día durante 2,5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. Rifampicina disminuyó la C_{max} y el AUC de linezolid una media del 21% [90% TC, 15, 27] y una media del 32% [90% TC, 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 (International Normalized Ratio) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del INR. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Existe un riesgo potencial en humanos.

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

Lactancia

Los datos 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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes 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 medicamentosas con una frecuencia basada 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 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 notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron 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 ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	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, incluyendo colitis pseudomembranosa*	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia*†	leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia	pancitopenia*	mielosupresión*, anemia sideroblástica*
Trastornos del sistema inmunológico				anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiponatremia		acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico), mareo,	convulsiones*, hipoestesia, parestesia		síndrome serotoninérgico**, neuropatía periférica*
Trastornos oculares		vision borrosa*	cambios en el 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 general, estreñimiento, dispepsia	pancreatitis, gastritis, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	decoloración de la superficie dental	
Trastornos hepatobiliares	pruebas de función hepática anormales; incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina	incremento de la bilirrubina total		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción	urticaria, dermatitis, diaforesis		reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, angiodema, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	incremento del BUN	fallo renal, poliuria, increment 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, fatiga, dolor en la zona de inyección, aumento de la sed		
Investigación	<p><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.</p> <p><u>Hematología</u> Neutrofilia o eosinofilia. Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos.</p>	<p><u>Bioquímica</u> Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de cloruro.</p> <p><u>Hematología</u> Aumento del recuento de reticulocitos. Neutropenia.</p>		

* 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 es los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en el 2% de los pacientes. 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 \leq 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 \leq 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

No se conocen antídotos específicos.

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

Se aconseja instaurar medidas de soporte y mantener la filtración glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, aunque no se dispone de datos sobre la eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos principales metabolitos de linezolid también se eliminan en cierto grado con la diálisis.

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: Antibacterianos de uso sistémico, Otros antibacterianos.
Código ATC: J01X X08

Propiedades generales

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

In vitro, el efecto postantibiótico (EPA) de linezolid para *Staphylococcus aureus* fue de unas 2 horas. En modelos animales el EPA *in vivo* fue de 3,6 y 3,9 horas para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*

pneumoniae, respectivamente. En estudios con animales el parámetro farmacodinámico clave de eficacia fue el tiempo durante el que la concentración plasmática de linezolid fue superior a la concentración inhibidora mínima (CIM) del microorganismo infeccioso.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) fijados por el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

Puntos de corte clínicos de la CMI para linezolid según el EUCAST (10-03-2017, v 7.1)

	Sensibles	Resistentes
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	>4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupo A, B, C y G*	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	>4 mg/L
Non-species related breakpoints	≤ 2 mg/L	>4 mg/L

*Las cepas aisladas son muy raras o no se han notificado todavía. Se deben confirmar los resultados de las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de tales cepas aisladas y enviarlas a un laboratorio de referencia

Sensibilidad

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

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

*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 insuficientes para demostrar su eficacia clínica.

Resistencia

Resistencia cruzada

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

La resistencia a linezolid está asociada a mutaciones puntuales en el gen que codifica el ARNr de 23S. Al igual que lo documentado para otros antibióticos usados en pacientes con infecciones difíciles de tratar o durante periodos prolongados, con linezolid se han observado reducciones 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 drenados. Cuando en el hospital se detectan microorganismos resistentes a los antibióticos es importante reforzar las políticas de control de la infección.

Información de ensayos clínicos

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 patógenos Gram-positivos resistentes (incluidos neumonía nosocomial, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, bacteremia asociada a catéter, bacteremia de causa desconocida y otras infecciones), en niños desde el nacimiento hasta los 11 años. 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Linezolid se absorbe rápida y extensamente con la administración oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en las 2 horas posteriores a la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta del linezolid es completa, aproximadamente del 100% (estudio cruzado de dosificación oral e intravenosa). La absorción no se ve afectada de forma significativa por los alimentos, y la absorción de la suspensión oral es similar a la alcanzada con los comprimidos recubiertos con película. Tras la administración intravenosa de 600 mg de linezolid dos veces al día, las $C_{máx}$ y $C_{mín}$ plasmáticas (media y [desviación estándar]) determinadas en estado de equilibrio fueron de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.

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

Distribución

El volumen de distribución medio en estado de equilibrio en adultos sanos es de 40-50 litros y se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas se sitúa alrededor de un 31% y no depende de la concentración. En estudios con voluntarios, las concentraciones de linezolid con dosis repetidas se determinaron en diversos líquidos corporales de un número limitado de pacientes. Las proporciones de linezolid en saliva y sudor frente al plasma fueron de 1,2/1,0 y 0,55/1,0, respectivamente. Las proporciones en el líquido de revestimiento epitelial y de las células alveolares del pulmón determinadas con $C_{máx}$ en estado de equilibrio fueron de 4,5/1,0 y 0,15/1,0, respectivamente. En un estudio a pequeña escala en pacientes con derivación ventrículo-peritoneal sin inflamación meníngea significativa, la relación entre linezolid en el líquido cefalorraquídeo y el plasma a $C_{máx}$ fue de 0,7/1,0 con dosis repetidas de linezolid.

Biotransformación

Linezolid se metaboliza principalmente por oxidación del anillo morfolínico, dando lugar mayoritariamente a la formación de dos metabolitos inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto: el ácido aminoetoxicético (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 aminoetoxicético (PNU-143000) es menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Datos limitados indican que los metabolitos de linezolid, PNU-143000 y PNU-142586, no se alteran en los pacientes con alteración de la función hepática leve o moderada (clases Child-Pugh A o B). En pacientes con alteración de la función 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 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 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 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 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 ceforraquídeo (LCR) después de la administración de dosis únicas o dosis múltiples de linezolid. No se alcanzaron consistentemente o se mantuvieron concentraciones terapéuticas en el LCR. Por tanto, no se recomienda el uso de linezolid en el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones del sistema nervioso central.

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Linezolid disminuyó la fertilidad y la actividad reproductora de las ratas macho a niveles de exposición aproximadamente iguales a los 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 ratas y ratones no mostraron efectos teratogénicos a niveles de exposición equivalentes o 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 esterales 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 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

Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa
Glicolato de almidón sódico (de patata)
Hidrógeno carbonato de sodio
Croscarmelosa sódica
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Copovidona K
Macrogol 3350
Triglicéridos
Polidextrosa
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster: Alu-Alu

Tamaños de envase: 10 comprimidos recubiertos con película

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Swan Pond Investments Ltd
Block A, 15 Castleforbes Square
Sheriff Street, Dublin 1
República de Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019