

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LINEZOLID
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	2 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEBD con 100 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LINDMED TRADE S.L, Madrid, España.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):</b>	AISHWARYA HEALTHCARE, Thane, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	032-22D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	31 de mayo de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada 100 mL contiene:	
Linezolid	200,0 mg
Dextrosa anhidra	5,0 mg
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar. \ Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Linezolid se indica para las infecciones siguientes, causadas por cepas susceptibles de los microorganismos nombrados. No se indica en el tratamiento de infecciones causadas por Gramnegativos.

Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos Gram-negativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos Gram-negativos.

Infecciones por *Enterococos faecium* (solo cepas resistentes a la Vancomicina), incluyendo casos con bacteremia concurrente.

Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas aisladas resistentes a múltiples medicamentos).

Se indica en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de pie de diabético, sin osteomielitis concomitante, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*.

En infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo por cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a múltiples medicamentos), incluyendo casos con bacteremia concurrente o *Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina).

#### **Contraindicaciones:**

Está contraindicado para el uso en pacientes que ha tenido hipersensibilidad conocida al Linezolid o a alguno de sus componentes.

#### **Precauciones:**

General: Se reportaron acidosis láctica, neuropatía periférica y óptica y convulsiones en pacientes tratados con Linezolid, por lo que debe tenerse precaución durante la prescripción debido al peso de estas condiciones o factores.

El uso de antibióticos puede promover al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

No se ha estudiado el uso de linezolid en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide o hipertiroidismo no tratado. No se han evaluado la seguridad y eficacia de las formulaciones de linezolid, administradas por más de 28 días, en estudios clínicos controlados.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática grave.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se ha reportado mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes que reciben Linezolid.

Deben monitorearse semanalmente los conteos sanguíneos completos en pacientes que han recibido Linezolid, particularmente en aquellos que lo reciben por más de 2 semanas, aquellos con mielosupresión preexistente, los que reciben medicamentos concomitantemente con medicamentos que producen supresión de la médula ósea o aquellos con infección crónica que han recibido tratamiento antibiótico concomitante o anteriormente. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Linezolid en pacientes que desarrollen o tienen empeoramiento de la mielosupresión.

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Linezolid fueron diarrea (estudios de incidencia cruzada: de 2,8 a 11,0 %), dolor de cabeza (estudios de incidencia cruzada: de 0,5 a 11,3 %) y náuseas (estudios de incidencia cruzada: de 3,4 a 9,6 %).

Otros eventos adversos reportados son: moniliasis oral, moniliasis vaginal, hipertensión, dispepsia, dolor abdominal localizado, decoloración de la lengua, trombocitopenia y leves perturbaciones de las enzimas hepáticas.

#### **Posología y modo de administración:**

Linezolid, solución para infusión, debe administrarse por infusión intravenosa en un período de 30 a 120 minutos. No usar la bolsa en conexiones serie.

No deben introducirse aditivos en esta solución. Si Linezolid se administra concomitantemente con otros medicamentos, cada uno debe darse separadamente de acuerdo a las recomendaciones de su dosis y vía de administración.

Si se usa la misma línea para infusiones de varios medicamentos, ésta debe lavarse antes y después de la infusión de Linezolid, con una solución compatible con Linezolid (Dextrosa, Cloruro de sodio 0,9 % y Solución Ringer Lactato) y con cualquiera de los otros medicamentos administrados por la línea común.

Tabla: Esquemas de Dosis para Linezolid, solución para infusión intravenosa.

Infección*	Dosis		Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
	Niños ( hasta los 11 años)	Adultos y adolescentes (12 años y más)	
Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos	< 5 años: 10 mg/kg oral c/8 h. De 5 a 11 años: 10 mg/kg oral c/12 h.	Adultos: 400 mg oral c/12 h. Adolescentes: 600 mg oral c/12 h.	De 10 a 14 días
Neumonía nosocomial, infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente.	10 mg/kg I.V. u oral c/8 h.	600 mg I.V. u oral c/12 h.	De 10 a 14 días
Infecciones Enterococcus faecium resistente a la Vancomicina, incluyendo bacteremia concurrente	10 mg/kg I.V. u oral c/8 h.	600 mg I.V. u oral c/12 h.	De 14 a 28 días

(\*Neonatos < 7 días: La mayoría de los neonatos pretérmino < de 7 días (edad gestacional < 34 semanas) tienen valores bajos de eliminación sistémica de linezolid y valores altos de AUC como muchos neonatos a término e infantes mayores. Estos neonatos deben iniciarse con un régimen de dosis de 10 mg/kg c/8 h por 7 días de vida.)

#### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP450): Linezolid no induce o inhibe al citocromo CYP450, por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid.

Inhibición de Monoamino oxidasa: Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO). Por lo tanto, tiene el potencial para la interacción con agentes adrenérgicos y serotoninérgicos.

Agentes adrenérgicos: Algunos individuos que reciben linezolid pueden experimentar un cambio reversible de la respuesta en la presión sanguínea con agentes simpaticomiméticos

de actuación indirecta, vasosupresores o agentes dopanérgicos. Generalmente, se han estudiado medicamentos tales como pseudoefedrina y fenilpropanolamina, específicamente.

Las dosis iniciales de agentes adrenérgicos, tales como dopamina o efedrina deben reducirse y titularse hasta alcanzar la respuesta deseada.

**Agentes serotoninérgicos:** La co-administración de linezolid y agentes serotoninérgicos no fue asociada con síndrome por serotonina en estudios fase I, II y III. Hay experiencia limitada con la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, los médicos deben alertar de la posibilidad de signos y síntomas de síndrome por serotonina (ej. hipotensión y disfunciones cognitivas), en pacientes que reciben tal tratamiento concomitante.

**Antibióticos:**

**Aztreonam:** Las farmacocinéticas de linezolid o aztreonam no se alteran cuando se administran conjuntamente.

**Gentamicina:** Las farmacocinéticas de linezolid o gentamicina no se alteran cuando se administran juntos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:** Categoría C.

No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo al feto.

**Lactancia:** No se conoce que se excrete en la leche materna, pero debido a que muchos medicamentos lo hacen, debe usarse con precaución cuando se administra a mujeres que amamantan.

**Uso Pediátrico:** La seguridad y eficacia para el tratamiento de infecciones por Gram-positivos (excepto infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos), se soportan por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en niños y además datos de estudios de comparación en pacientes pediátricos del nacimiento hasta los 11 años.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Se aconseja instaurar medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular.

La hemodiálisis pudo facilitar la eliminación más rápida de linezolid en un estudio clínico fase I, aproximadamente el 30 % de la dosis se eliminó durante 3 horas de hemodiálisis, comenzando 3 horas después de la administración de linezolid.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J01XX08

Grupo farmacoterapéutico: Antifécciosos para uso sistémico, Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos.

Linezolid es un agente antibacteriano de una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas, la cual tiene utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aerobias Gram-positivas. El espectro de actividad del Linezolid in vitro también incluye algunas bacterias Gram-negativas y anaerobias. Éste inhibe la síntesis proteica de la bacteria a través de un mecanismo de acción diferente al de otros agentes antibacterianos; por lo tanto, es improbable que ocurra resistencia cruzada entre Linezolid y otras clases de antibióticos.

Linezolid se une al ribosoma bacteriano 23S de la subunidad 50S del ADN y previene la formación de un complejo de iniciación funcional 70S, el cual es un componente esencial del proceso de translación de la bacteria.

Microbiología:

Linezolid se ha mostrado activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas. Microorganismos aerobios y facultativos Grampositivos

*Enterococcus faecium* (solo cepas resistentes a la Vancomicina), *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas meticilino resistentes), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas aisladas resistentes a múltiples medicamentos) y *Streptococcus pyogenes*.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

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 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. **Pacientes con insuficiencia hepática:** Se dispone de datos limitados que indican que la farmacocinética del linezolid, PNU-143000 y PNU-142586 no se ve alterada en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh de clase A o B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C) no se ha evaluado la farmacocinética de linezolid. Sin embargo, como el linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, no es de esperar que el deterioro de la función hepática altere significativamente su metabolismo.

**Población pediátrica (menores de 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.

Para establecer recomendaciones posológicas seguras y eficaces es necesario llevar a cabo estudios adicionales. Estudios farmacocinéticos indican que con dosis únicas y repetidas en niños (de 1 semana a 12 años de edad) el aclaramiento de linezolid (tomando como base los 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 diaria de 10 mg/kg cada 8 horas dio lugar a una exposición similar a la alcanzada tras la administración de 600 mg dos veces al día en adultos. En neonatos de hasta 1 semana de edad, el aclaramiento sistémico de linezolid (tomando como base los kg de peso corporal) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por tanto, los neonatos que reciben a diario 10 mg/kg cada 8 horas tendrían la mayor exposición sistémica en el primer día después del nacimiento. Sin embargo, no se espera una acumulación excesiva con este régimen posológico durante la primera semana de vida ya que el aclaramiento aumenta rápidamente durante ese periodo. En adolescentes (12 a 17 años de edad) la farmacocinética de linezolid fue similar a la de los adultos tras la administración de una dosis de 600 mg. Por tanto, en adolescentes que

reciben una dosis de 600 mg cada 12 horas diariamente la exposición será similar a la de los adultos tratados con la misma dosis.

En pacientes pediátricos con derivación ventriculoperitoneal tratados con 10 mg/kg de linezolid cada 12 u 8 horas, se observaron concentraciones variables de linezolid en el líquido cefalorraquídeo (LCR), tanto con dosis únicas como repetidas. No se alcanzaron ni mantuvieron concentraciones terapéuticas en el LCR de forma sistemática. Por tanto, no se recomienda usar linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones del sistema nervioso central.

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Linezolid disminuyó la fertilidad y la actividad reproductora de las ratas macho con niveles de exposición aproximadamente iguales a los previstos en humanos. En animales sexualmente maduros estos efectos fueron reversibles. Sin embargo, en los animales jóvenes tratados con linezolid durante casi todo el periodo de maduración sexual, dichos efectos no revirtieron. En los testículos de ratas adultas macho se observaron morfologías espermáticas anormales e hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales del epidídimo. Linezolid parece afectar la maduración de espermatozoides en la rata. Los suplementos de testosterona no produjeron ningún efecto sobre las alteraciones de la fertilidad provocadas por linezolid. En perros tratados durante un mes no se observó hipertrofia del epidídimo, aunque se observaron cambios en el peso de la próstata, los testículos y el epidídimo. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y ratones no evidenciaron efectos teratogénos con concentraciones de exposición equivalentes o 4 veces superiores a las previstas en el ser humano. 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 cepa de ratones. En ratas se observó una ligera toxicidad materna a exposiciones inferiores a las esperadas en clínica. Se observó una toxicidad fetal leve, manifestada por una disminución del peso corporal fetal, una reducción en la osificación de las esternebras, una menor supervivencia de las crías y leves retrasos de la maduración. Al aparear estas mismas crías, se evidenció un incremento reversible y dependiente de la dosis de las pérdidas preimplantación, con la correspondiente disminución de la fertilidad. En conejos se observó una disminución del peso corporal fetal sólo cuando existió toxicidad materna (signos clínicos, menor ganancia del peso corporal y menor consumo de alimento) con concentraciones de exposición bajas, 0,06 veces la exposición prevista en el ser humano, conforme a las AUC. Se sabe que esta especie es sensible a los efectos de los antibióticos. Linezolid y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes y se observan concentraciones superiores a las del plasma materno. Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros. En ratas tratadas con linezolid 80 mg/kg/día por vía oral durante 6 meses también se observó una degeneración axonal del nervio ciático mínima o leve, no reversible; también se observó degeneración mínima del nervio ciático en un macho tratado con esta dosis en una necropsia intermedia realizada a los 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica de sensibilidad en los tejidos fijados por perfusión para buscar signos de degeneración del nervio óptico. Se observó una degeneración del nervio óptico

mínima o moderada en 2 de 3 ratas macho tras 6 meses de tratamiento, aunque no se pudo establecer una relación directa con el tratamiento dada la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio óptico observada fue microscópicamente comparable a la degeneración unilateral espontánea del nervio óptico en ratas de edad avanzada y puede ser una exacerbación de un cambio evolutivo común.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Para dosis única.

Linezolid 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 inyección (solución para perfusión de Hartmann).

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2022.