

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LINEZOLID Richet ®
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	2 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Bolsa de PP con 300 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
<b>Fabricante, país:</b>	1. RIGECIN LABS S.A.C.I.F.I., BUENOS AIRES, ARGENTINA. Fabricación del producto terminado. 2. LABORATORIOS RICHET S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA. Envase y empaque del producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-211-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de diciembre de 2011
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Linezolid	2,00 mg
Dextrosa monohidrato	
Citrato de sodio dihidratado	
Ácido cítrico anhidro	
Agua para inyectable	
Hidróxido de sodio	
Ácido clorhídrico	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Linezolid está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con las siguientes infecciones provocadas por cepas susceptibles de los microorganismos que se mencionan seguidamente:

Infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, incluyendo aquellas asociadas a bacteriemia concurrente.

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensibles a penicilina únicamente) incluyendo aquellas asociadas a bacteriemia concurrente o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a penicilina únicamente).

Neumonía hospitalaria causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes o sensibles a meticilina), o *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensibles a penicilina únicamente).

La terapia combinada puede indicarse clínicamente si se sospecha o se documenta un patógeno gram negativo concomitantemente.

Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina solamente) o *Streptococcus pyogenes*.

Ante la preocupación por el uso inadecuado de antibióticos con el consecuente aumento de los microorganismos resistente, deben considerarse con cautela posibles alternativas antes de iniciar el tratamiento con Linezolid en pacientes externos. Realizar exámenes bacteriológicos a fin de identificar el germen causante de la infección y determinar la sensibilidad a Linezolid.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a Linezolid o a cualquier otro componente de la formulación.

#### **Precauciones:**

El uso de antibióticos puede promover el crecimiento de microorganismos resistentes produciendo la aparición de super infecciones por lo que se deben tomarse las precauciones necesarias para evitarlas.

Linezolid no ha sido estudiado en pacientes con hipertensión no controlada, en feocromocitoma, hipertiroidismo no tratado o en síndrome carcinoide.

La seguridad y eficacia de Linezolid no han sido establecidas en estudios clínicos cuando se administra por períodos mayores de 28 días.

Anemia reversible y trombocitopenia:

Se ha informado, en algunos pacientes que recibieron Linezolid, anemia reversible y trombocitopenia, las que pueden ser dependientes de la duración de la terapia (ver: Reacciones adversas).

Se deben controlar el recuento de plaquetas y el nivel de hemoglobina en aquellos pacientes que presen riesgo de hemorragias., o que alteren la función plaquetaria, o en los que puedan requerir más de dos semanas de tratamiento con Linezolid.

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

Se han informado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibióticos, incluyendo Linezolid, cuya severidad puede variar desde leve hasta amenazar con la vida del paciente. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsecuente a la administración de cualquier agente antibiótico.

El uso de antibióticos, al alterar la composición de la flora normal del colon, puede promover ocasionalmente el crecimiento de microorganismos no susceptibles, como el *Clostridium*. Los estudios demuestran que la toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa primaria de colitis asociada a antibióticos. Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa se deberán iniciar las medidas terapéuticas apropiadas para el caso. Los casos leves de colitis pseudomembranosa responden usualmente a la suspensión del tratamiento. En casos moderados o graves, se debe tener en cuenta el manejo de los fluidos y electrolitos, la suplementación con proteínas y la administración del tratamiento antibiótico específico contra el *Clostridium difficile*.

Uso pediátrico:

Si bien es posible extrapolar la eficacia en el paciente pediátrico, la dosis y la seguridad en niños no ha sido establecida.

Pacientes geriátricos:

No se ha observado diferencia en la efectividad y seguridad de Linezolid entre mayores de 65 años y el resto de los pacientes.

### Carcinogénesis, Mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

No se han evaluado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico, aunque hasta el momento no ha sido demostrado que pueda producir Mutagénesis en la batería de pruebas realizadas.

Linezolid no ha demostrado afectar la fertilidad o la reproducción en ratones adultos a dosis de 50mg/kg/día, con exposiciones mayores o iguales que las esperadas a nivel humano.

### Información para los pacientes

Los pacientes deben ser advertidos que:

Linezolid Richet puede ser administrado en forma conjunta o separada de las comidas.

Debe informarse al médico si tienen o tuvieron antecedentes de hipertensión.

Se debe evitar el consumo de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina mientras se administra Linezolid, tales como quesos fermentados, salsa de soja, conservas de carne, cervezas, vinos tintos añejos, etc.

Debe informarle al médico si está siendo medicado con inhibidores de la recaptación de serotonina u otros antidepresivos.

### Efectos indeseables:

La seguridad de Linezolid fue evaluada en 2046 pacientes adultos enrolados de 7 estudios de fase III que recibieron las dosis recomendadas de Linezolid en un período de hasta 28 días.

En estos estudios, la mayoría de las reacciones adversas (85%) fueron de intensidad media a moderada. En estudios de vigilancia post-marketing se han detectado anemia reversible y trombocitopenia.

La siguiente tabla muestra la incidencia de eventos adversos reportados en al menos 2% de los pacientes estudiados en estos estudios clínicos.

Linezolid fue comparado con: cefpodoxima proxietil 200mg vía oral cada 12 horas, ceftriaxona 1g intravenosa cada 12 horas, claritromicina 200mg vía oral cada 12 horas, dicloxacilina 500mg vía oral cada 6 horas, oxacilina 2g intravenosa cada 6 horas, vancomicina 1g intravenosa cada 12 horas.

Incidencia (%) de eventos adversos reportados en  $\geq$  2% de los pacientes en estudios clínicos comparativos y controlados con Linezolid.

Evento	Linezolid	Todos los agentes comparados
Diarrea	8,3	6,3
Cefaleas	6,5	5,5
Náuseas	6,2	4,6
Vómitos	3,7	2,0
Insomnio	2,5	1,7
Constipación	2,2	2,1
Erupción cutánea	2,0	2,2
Mareos	2,0	2,9

Fiebre	1,6	2,1
--------	-----	-----

Otros eventos adversos reportados en estudios clínicos fase II y fase III fueron: candidiasis oral, candidiasis vaginal, hipertensión, dispepsia dolor abdominal localizado, prurito y decoloración de la lengua.

En la tabla siguiente se muestran los efectos adversos relacionados con Linezolid informados en >1% de los pacientes:

Incidencia de efectos adversos relacionados con la droga encontrados en >1% de los pacientes tratados con Linezolid en estudios clínicos comparativos:

Efectos adversos	Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos		Otras indicaciones	
	Linezolid 400mg cada 12 horas	Clarithromicina 250mg cada 12 horas	Linezolid 400mg cada 12 horas	Otros comparadores (*)
% de pacientes con 1 efecto adverso relacionado a la droga	25,4	19,6	20,4	14,3
% de pacientes que discontinuaron por efectos adversos a la droga (*)	3,5	2,4	2,1	1,7
Diarrea	5,3	4,8	4,0	2,7
Náuseas	3,5	3,5	3,3	1,8
Cefaleas	2,7	2,2	1,9	1,0
Alteración del gusto	1,8	2,0	0,9	0,2
Candidiasis vaginal	1,5	1,3	1,0	0,4
Infección por hongos	1,5	0,2	0,1	< 0,1
Pruebas de funcionalidad hepática anormales	0,4	0	1,3	0,5
Vómitos	0,9	0,4	1,2	0,4
Decoloración de la lengua	1,1	0	1,1	0,4
Vértigo	1,1	1,5	0,4	0,3
Candidiasis oral	0,4	0	1,1	0,4

(\*) Los efectos adversos relacionados con la droga más comunmente reportados con el tratamiento de Linezolid fueron: náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza.

(+) Otros comparadores: cefpodoxima proxetil 200mg vía oral cada 12 horas, ceftriaxona 1g IV cada 12 horas, dicloxacina 500mg vía oral cada 6 horas, vancomicina 1g IV cada 12 horas.

#### Modificación de parámetros de laboratorio

Linezolid se relacionó con trombocitopenia cuando se utilizó en dosis de hasta 600mg inclusive cada 12 horas, durante 28 días. En los estudios clínicos comparativos y controlados de fase III, el porcentaje de pacientes que desarrolló un recuento de plaquetas considerablemente menor (definido como menos de 75% del límite inferior de lo normal y/o la línea basal) fue del 2,4% (rango entre los estudios: 0,3% a 10%) con Linezolid y 1,5% (rango entre los estudios: 0,4% a 7%) con el comparativo. La trombocitopenia relacionada con Linezolid es dependiente de la duración de la terapia (en general mayor que 2 semanas de tratamiento). Los recuentos de plaquetas en la mayoría de los pacientes retornaron al rango normal o a la línea basal durante el período de seguimiento. No se identificaron eventos adversos clínicos afines en los ensayos clínicos de fase III pacientes que desarrollaron trombocitopenia. Se identificaron eventos de hemorragia en pacientes con trombocitopenia en un programa de uso compasivo con Linezolid, el papel de Linezolid en estos eventos no puede determinarse (ver: Precauciones).

Los cambios observados en otros parámetros de laboratorio, sin considerar la relación con la droga no indicaron diferencias importantes entre Linezolid y las drogas comparativas.

Estos cambios en general no fueron clínicamente significativos, no indujeron a interrumpir la terapia y fueron reversibles. La incidencia de pacientes con por lo menos un valor hematológico o de química en suero considerablemente anormal se indican en las siguientes tablas:

Porcentaje de pacientes que experimentaron por lo menos un valor de laboratorio de hematología considerablemente anormal (\*) en los estudios clínicos comparativos y controlados con Linezolid:

Estudio de laboratorio	Infecciones no complicadas de la piel y sus estructuras		Todas las demás indicaciones	
	Linezolid 400mg cada 12 horas	Claritromicina 250mg cada 12 horas	Linezolid 600mg cada 12 horas	Todas las demás drogas de comparación(+)
Hemoglobina (g/dl)	0,9	0,0	7,1	6,6
Recuento de plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,7	0,8	3,0	1,8
Recuento de leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,2	0,6	2,2	1,3
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,0	0,2	1,1	1,2

(\*) < 75% (< 50% para neutrófilos) del límite inferior de lo normal (LLN) para valores normales en la línea basal; < 75% (< 50% para neutrófilos) de LLN y de la línea basal para

valores anormales de la línea basal; (+) los comparadores incluían cefpodoxima proxetil 200mg vía oral cada 12 horas; ceftriaxona 1g IV cada 12 horas; dicloxacilina 500mg vía oral cada 6 horas; oxacilina 2g IV cada 6 horas; vancomicina 1g IV cada 12 horas.

Porcentaje de pacientes que experimentaron por lo menos un valor de laboratorio de química sanguínea considerablemente anormal (\*) en los estudios clínicos comparativos controlados con Linezolid.

Estudio de laboratorio	Infecciones no complicadas de la piel y sus estructuras		Todas las demás indicaciones	
	Linezolid 400mg cada 12 horas	Claritromicina 250mg cada 12 horas	Linezolid 600mg cada 12 horas	Todas las demás drogas de comparación(+)
ASTL (U/l)	1,7	1,3	5,0	6,8
ALT (U/l)	1,7	1,7	9,6	9,3
LDH (U/l)	0,2	0,2	1,8	1,3
Fosfatasa alcalina (U/l)	0,2	0,2	3,5	3,1
Lipasa (U/l)	2,8	2,6	4,3	4,2
Amilasa (U/l)	0,2	0,2	2,4	2,0
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2	0,0	0,9	1,1
Urea nitrogenada (mg/dl)	0,2	0,0	2,1	1,5
Creatinina (mg/dl)	0,2	0,0	0,2	0,6

(+) > 2x límite superior de lo normal (ULN) para valores normales en la línea basal; > 2x ULN y > 2x línea basal para valores anormales de la línea basal.

(\*) Los comparadores incluían cefpodoxima proxetil 200 mg vía oral cada 12 horas, ceftriaxona 1g IV cada 12 horas; dicloxacilina 500mg vía oral cada 6 horas; vancomicina 1g IV cada 12 horas.

#### **Posología y método de administración:**

Tanto la solución inyectable para la infusión como los comprimidos pueden ser usados como terapia inicial. Los pacientes que comienzan el tratamiento con la formulación parenteral pueden ser cambiados a la presentación oral cuando clínicamente se encuentre indicado. En estas circunstancias no se requiere ajuste de dosis puesto que Linezolid tiene una bioequivalencia oral de aproximadamente 100%. Los comprimidos recubiertos pueden ser ingeridos con o sin alimentos.

Las dosis recomendadas de Linezolid deben ser administradas cada 12 horas (2 veces por día)

#### **Administración intravenosa (IV)**

Linezolid Richet IV se presenta en bolsas plásticas de una dosis para infusión, lista para utilizar. Se aconseja la observación de cualquier filtración o goteo de las bolsas, luego de ser

apretadas por unos minutos. Si esto ocurriera, descartar la bolsa ya que ha perdido la esterilidad.

La solución inyectable debe ser administrada por infusión intravenosa en un período de 30 a 120 minutos. No deben utilizarse conexiones en serie con las bolsas de infusión. No agregar aditivos a la solución. Si Linezolid Richet debe ser administrado en forma concomitante con otras drogas, cada droga debe ser administrada separadamente de acuerdo con el dopaje y la vía recomendada para cada producto. Particularmente, puede haber incompatibilidad física cuando Linezolid se combina con anfotericina B; clorhidrato de clorpromazina, diazepam, lactobionato de eritromicina, isotionato de pentamidina, fenitoína sódica y trimetoprima-sulfametoxazol. Existe también incompatibilidad química con ceftriaxona sódica.

Si el mismo sistema de infusión se utiliza para administrar secuencialmente distintas drogas, el mismo debe ser enjuagado antes y después de la infusión de Linezolid Richet inyectable IV con una solución de infusión compatible con Linezolid inyectable IV o con otras drogas administradas por esa vía común.

Soluciones compatibles intravenosas:

Solución de dextrosa inyectable 5% USP

Solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% USP

Solución Ringer Lactato USP

Las bolsas de infusión deben ser conservadas dentro de su cubierta protectora hasta el momento de su uso, a temperatura ambiente, sin congelar. Linezolid Richet solución inyectable IV puede presentar una coloración ligeramente amarillenta que puede intensificarse con el tiempo sin que esto afecte su potencia.

#### Dosis recomendada y duración del tratamiento para adultos

Infecciones (incluye las asociadas con bacteriemia concurrente)	Dosificación Dos veces al día Vía de administración	Duración del tratamiento
Neumonía adquirida en la comunidad. Neumonía nosocomial Enterococcus faecium Vancomicina resistentes	600mg IV u oral Cada 12 horas	10 a 14 días consecutivos 14 a 28 días consecutivos
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	600mg IV u oral Cada 12 horas	10 a 14 días consecutivos
Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos	400 mg oral cada 12 horas	10 a 14 días consecutivos

La duración del tratamiento es variable: depende del patógeno, el sitio de la infección, la severidad clínica y la respuesta del paciente.

De acuerdo con los estudios clínicos, la duración máxima del tratamiento ha sido definida entre 7 y 28 días.

Dosis mínima: 800 mg/día

Dosis máxima: 1200 mg/día.

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

Drogas metabolizadas por el Citocromo P450

La administración concurrente de Linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de la warfarina y la fenitoína las cuales son sustratos del Citocromo P450. Drogas como las mencionadas pueden administrarse conjuntamente con Linezolid sin necesidad de modificar el régimen de dosis.

Antibióticos

Aztreonam - Gentamicina

Las farmacocinéticas de Linezolid y aztreonam y de Linezolid y gentamicina no se alteran cuando son administradas conjuntamente.

Inhibidores de la MAO

Linezolid es un inhibidor no selectivo y reversible de la MAO por lo que tienen una potencial interacción con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos.

Agentes adrenérgicos

Se ha observado una respuesta significativa de aumento de presión en sujetos adultos normales que recibieron dosis de Linezolid y una dosis superior a 100mg de tiramina. Por lo tanto, los pacientes tratados con Linezolid deben evitar consumir alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina (ver: Precauciones, información para los pacientes). Por otro lado, algunos individuos que reciben Linezolid pueden experimentar un aumento reversible de la presión arterial con agentes simpaticomiméticos de acción indirecta, agentes vasopresores o agentes dopaminérgicos.

Se observó un aumento reversible de la respuesta presora del clorhidrato de pseudoefedrina o fenilpropanolamina al administrar Linezolid a sujetos sanos normotensos (ver: Precauciones: Interacción de drogas). No se han efectuado estudios similares con pacientes hipertensos.

Agentes serotoninérgicos

Se estudió el potencial de interacción droga-droga con dextrometorfano en voluntarios sanos que recibían Linezolid. No se observaron efectos de síndrome serotoninérgico como confusión, delirio, temblores, diaforesis, rubor o hiperpirexia. No se estudiaron específicamente otros agentes inhibidores de la recaptación de serotonina.

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

Embarazo:

No existen aún datos suficientes acerca del uso de Linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos en la reproducción. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Linezolid Richet no debería ser utilizado en mujeres embarazadas a menos que sea absolutamente necesario, y solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Lactancia:

Si bien no ha sido establecido que Linezolid se excrete por la leche materna, como muchas drogas se excretan por esa vía, es aconsejable no administrar Linezolid a mujeres que amamenten. Los datos obtenidos en animales de experimentación sugieren que Linezolid

puede pasar a la leche materna y que las concentraciones observadas en la leche materna fueron similares a las obtenidas en plasma.

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

No se han observado efectos en la terapia con Linezolid que afecten la habilidad de conducir vehículos y operar maquinarias.

### **Sobredosis:**

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado a Lavado gástrico, Carbón activado, Purgante salino (45 a 60min.luego del C.A.), Hemodiálisis, Antídotos específicos si existen”.

No han sido reportados casos de sobredosis. Sin embargo, eventualmente se recomienda tratamiento de soporte y control de la función glomerular ya que aproximadamente el 30% de la dosis de Linezolid es removida durante las 3 horas de hemodiálisis pero no se tienen datos disponibles acerca de la remoción de Linezolid por diálisis peritoneal.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas, con utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aeróbicas Gram positivas. Actúa también in vitro contra ciertas bacterias Gram negativas y bacterias anaerobias.

Linezolid actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas por medio de un mecanismo único de acción diferente al de otros agentes antibacterianos. Linezolid se une al sitio 23S del ARN ribosomal en el ribosoma bacteriano de la subunidad 50S y previene la formación del complejo de iniciación 70S funcional, que es un componente esencial en el proceso de síntesis.

Linezolid ha demostrado tener un efecto bacteriostático contra enterococos y estafilococos, en tanto que contra estreptococos se ha observado un efecto bactericida sobre la mayoría de las cepas.

En estudios clínicos, 6 pacientes infectados con E.faecium desarrollaron resistencia (4 de ellos recibieron 200mg cada 12 horas, menos que las dosis recomendadas, y 2 pacientes recibieron 600mg cada 12 horas). En un programa de uso compasivo, se desarrolló resistencia a Linezolid en 8 pacientes con E.faecium y en 1 paciente con E faecalis. Todos los pacientes tuvieron dispositivos prostéticos removidos o abscesos no drenados.

La resistencia a Linezolid se produce in vitro con una frecuencia de  $1 \times 10^{-9}$  a  $1 \times 10^{-11}$ . Los estudios in Vitro han demostrado que el punto de mutación 23S del ARNr se relaciona con resistencia a Linezolid.

No se observó resistencia a Linezolid en estudios clínicos en pacientes infectados con Staphylococcus spp. O Streptococcus spp., incluyendo al S.pneumoniae.

Según los estudios in Vitro existe una adición o indiferencia entre el Linezolid y vancomicina ,gentamicina ,rifampicina ,imipenem –cilastatina , aztreonam, ampicilina o estreptomina.

Linezolid es activo contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto in Vitro como en las infecciones clínicas, como se describe en la sección indicaciones

Microorganismos aeróbicos y facultativos Gram positivos:

Enterococcus faecium (sólo las cepas vancomicina resistentes); Staphylococcus aureus (incluyendo las cepas resistentes a meticilina); Streptococcus agalactiae; Streptococcus pneumoniae (sólo cepas resistentes a penicilina); Streptococcus pyogenes.

Están disponibles los siguientes datos in vitro, pero se desconoce el significado clínico de los mismos. Por lo menos el 90% de los siguientes microorganismos exhiben una Concentración Inhibitoria Mínima in vitro (CIM) menor que o equivalente al punto de corte de susceptibilidad del Linezolid. No obstante, la seguridad y efectividad de Linezolid para tratar infecciones clínicas debido a estos gérmenes no se han establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Enterococcus faecalis (incluyendo cepas resistentes a vancomicina); Enterococcus faecium (cepas susceptibles a vancomicina); Staphylococcus haemolyticus; Streptococcus pneumoniae (cepas resistentes a penicilina); Estreptococos del grupo viridans.

Microorganismos aeróbicos y facultativos Gram negativos:

Pasteurella multocida.

Métodos para Pruebas de susceptibilidad:

Las pruebas de susceptibilidad por los métodos de dilución requieren el uso de polvo de Linezolid para susceptibilidad.

Técnicas de dilución:

Los métodos cuantitativos se emplean para determinar las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIMs) de los antimicrobianos. Esta da los estimados de la susceptibilidad de las bacterias para los compuestos antimicrobianos. Deben ser determinadas utilizando un procedimiento estándar. Los procedimientos estandar se basan en un método de dilución (caldo o agar) o equivalente con inóculos de concentraciones estandar y concentraciones estándar de polvo Linezolid. Los valores de CIM deben interpretarse según los criterios que se contemplan en la tabla.

Técnicas de difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren medir los diámetros de zona también ofrecen estimados reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de esos procedimientos estándar requiere el uso de inóculos de concentraciones estándar. Este procedimiento emplea discos de papel impregnados en 30µg de Linezolid para probar la susceptibilidad de los gérmenes a Linezolid. Los criterios de interpretación de la difusión se indican en la tabla:

Patógeno	Interpretación de los Criterios de susceptibilidad					
	Concentraciones inhibitorias mínimas (CMI en µg/ml)			Difusión en discos (diámetros de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterococcus spp	< / = 2	4	> / = 8	> / = 23	21-22	< / = 20
Staphylococcus spp <sup>a</sup>	< / = 4	4	> / = 8	> / = 21	21-22	< / = 20
Streptococcus pneumoniae <sup>a</sup>	< / = 2 <sup>b</sup>	4	> / = 8	> / = 21 <sup>c</sup>	21-22	> / = 20
Streptococcus spp excepto S.pneumoniae	< / = 2 <sup>b</sup>	4	> / = 8	> / = 21 <sup>c</sup>	21-22	< / = 20

(a) La actual falta de datos sobre las cepas resistentes impide definir las categorías que no sean susceptibles. Las cepas que arrojan resultados de la prueba que sugieren una categoría no susceptible deben volverse a controlar y si se confirma el resultado, el aislamiento debe presentarse a un laboratorio de referencia para proceder a otro control.

(b) La interpretación de los estándar por *S.pneumoniae* y *Streptococcus* spp. Que no sea *S.pneumoniae* se aplican sólo a las pruebas realizadas mediante unamicrodilución en caldo, utilizando el caldo Mueller-Hinton ajustado por catión con 2 a 5% de sangre de caballo disuelta inoculada con una suspensión de colonia directa e incubada a aire ambiente a 35°C durante 20 a 24 horas.

(c) Los estándar de interpretación de los diámetros de zona se aplican sólo a las pruebas realizadas con agar Mueller-Hinton complementado con 5% de sangre ovina desfibrinada, inoculado con una suspensión directa, incubada en 5% de CO<sub>2</sub> a 33°C durante 20 a 24 horas.

El informe sobre “susceptible” indica que el patógeno puede estar inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones que suelen lograrse. El informe sobre sensibilidad “intermedia” indica que el resultado debe considerarse equívoco, y si el germen no es totalmente susceptible a drogas alternativas, clínicamente viables, la prueba deberá ser repetida. Esta categoría implica una aplicabilidad clínica posible en los lugares del cuerpo donde la droga está fisiológicamente concentrada, o en situaciones en las que puede usarse una dosis alta de la droga. Esta categoría también ofrece una zona de amortiguación que impide que los factores técnicos no controlados insignificantes provoquen mayores discrepancias de interpretación. El informe sobre “resistente” indica que el patógeno no se inhibirá si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones que suelen lograrse; se elegirá otra terapia.

Control de calidad:

Los procedimientos estándar de control de las pruebas de susceptibilidad requieren el uso de gérmenes de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. El polvo de Linezolid estándar proveerá el rango de valores que se indica en la tabla.

Nota: los gérmenes de control de calidad son cepas específicas de microorganismos con propiedades biológicas intrínsecas referidas a los mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro de las bacterias; las cepas específicas empleadas para el control de calidad microbiológico no son clínicamente importantes.

Rangos de control de calidad aceptables para que Linezolid se utilice en la validación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Cepas de Control de Calidad	Rangos de control de calidad aceptables	
	Concentración inhibitoria mínimas (CMI en µg/ml)	Difusión en discos (diámetro de zona en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1-4	No corresponde
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1-4	No corresponde
<i>Staphylococcus aureus</i>	No corresponde	27-31

ATCC 25923		
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 <sup>d</sup>	0,5-2 <sup>e</sup>	28-34 <sup>f</sup>

(d) Este germen puede utilizarse para validar la susceptibilidad de los resultados de la prueba al controlar los streptococcus spp. Que no sean S. pneumoniae.

(e) Este rango de control de calidad para S.pneumoniae se aplica sólo a las pruebas realizadas con caldo Mueller-Hinton ajustado por catión, con 2 a 5% de sangre de caballo disuelta inoculada con una suspensión directa de colonias, incubada a aire ambiente a 35°C durante 20 a 24 horas.

(f) Este rango de zona de control de calidad se aplica sólo a las pruebas realizadas con agar Mueller-Hinton complementando con 5% de sangre ovina desfibrinada, inoculada con una suspensión directa de colonias e incubada en 5% de CO<sub>2</sub> a 35°C durante 20 a 24 horas.

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

#### **Absorción**

Linezolid es rápida y extensamente absorbido después de la administración oral. La concentración máxima en plasma se alcanza aproximadamente en 1 a 2 horas después de administrado y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 100%. Por otra parte Linezolid puede administrarse oralmente o por infusión IV sin ajustar las dosis.

La absorción de Linezolid no es afectada por la ingesta. El tiempo en que alcanza la máxima concentración se ve demorado en 1,5 a 2,2 horas y el C<sub>máx</sub> se ve disminuido cerca de un 17% cuando se administra con una ingesta rica en grasas, si bien la exposición total medida como AUC ∞ es igual en ambos.

#### **Distribución**

Los estudios realizados en animales y humanos demuestran que Linezolid es bien distribuido en los tejidos bien perfundidos. La unión con las proteínas plasmáticas es del 31% y es independiente de la concentración. El volumen de distribución en los individuos sanos es en promedio de 40 a 50 litros.

#### **Metabolismo**

Linezolid es metabolizado principalmente por oxidación del anillo morfolino, lo que permite obtener dos metabolitos de anillo abierto, inactivos: al ácido aminoetoxicético (A) y la hidroxietilglicina (B). La formación del metabolito B está mediada por un mecanismo de oxidación no enzimática in vitro. Linezolid no es inductor del citocromo P450 (CYP) en ratas y demostró que no es metabolizado por el citocromo P450 de modo detectable y no inhibe la actividad de las isoformas del CYP (1A2; 2C19; 2D6; 2E1; 3A4).

#### **Excreción**

Aproximadamente un 65% de la depuración total de linezolid no es renal. Alrededor del 30% de la dosis administrada aparece en orina como Linezolid, un 40% como metabolito B y un 10% como metabolito A. La depuración renal de Linezolid es baja, aproximadamente de 40ml/min, y sugiere la existencia de una reabsorción tubular.

Aparentemente Linezolid no aparece en heces. Un 6% de la dosis aparece en heces como metabolito B y un 3% de la dosis como metabolito A. Se observó un pequeño grado de no linealidad con el incremento de la dosis de Linezolid, que parece deberse al bajo clearance renal y no renal de Linezolid a altas concentraciones, si bien la diferencia de clearance fue pequeña y no se refleja en la vida media de eliminación aparente.

Poblaciones especiales:

Geriatría:

La farmacocinética de Linezolid no es afectada por la edad en los pacientes mayores de 65 años, por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Pediatría:

Hasta el momento son limitados los datos sobre la farmacocinética en dosis múltiples de Linezolid en pacientes pediátricos de todas las edades. No se han recabado datos en niños menores de 3 meses de edad.

Los pacientes pediátricos tratados por vía IV con dosis de 10 mg/kg de peso tienen un  $C_{máx}$  similar, pero un alto promedio de eliminación cuando se corrige por el peso corporal y una vida media de eliminación más corta que los adultos que reciben 625mg de Linezolid.

No existen estudios suficientes que avalen el comportamiento farmacocinética para dosis mayores de 10 mg/kg y administraciones más frecuentes que 2 veces por día en pacientes pediátricos.

Género:

La población femenina ha demostrado tener un volumen de distribución ligeramente menor al de los hombres.

La concentración plasmática en mujeres es más alta que en hombres, lo que es debido a las diferencias en el peso corporal. Después de administrar una dosis de 600mg, la media del clearance oral es aproximadamente un 38% menor en mujeres que en hombres, si bien no existen diferencias significativas debido al género en la vida media de eliminación aparente promedio. Por lo tanto, no parecen ser necesarios ajuste de dosis por diferencia de sexo.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de Linezolid no se modifica en pacientes afectados con insuficiencia renal, si bien los dos metabolitos principales de Linezolid podrían acumularse en pacientes con esa afección, produciéndose un incremento de los mismos de acuerdo al grado de severidad de la disfunción.

Debido a que se pueden alcanzar concentraciones similares de Linezolid en plasma a pesar de la disfunción, se recomienda no hacer ajustes de dosis en pacientes afectados con insuficiencia renal.

Si bien no se dispone de suficiente información clínica en relación con el riesgo de toxicidad causada por la acumulación de metabolitos en pacientes con disfunción renal, se debe considerar el uso de Linezolid contra el riesgo potencial de la acumulación de metabolitos.

Tanto el Linezolid como sus principales metabolitos son eliminados por diálisis. Si bien aproximadamente 30% de la dosis de Linezolid es eliminada durante una hemodiálisis de 3 horas (comenzando 3 horas después de la administración) Linezolid debe ser administrado después de diálisis en pacientes bajo este tratamiento.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de Linezolid no está alterada en pacientes afectados con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Por lo tanto, no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes afectados por esta disfunción. No se han evaluado pacientes afectados con insuficiencia hepática severa.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo 2017.

