

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zyvoxid 2 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes:

Cada bolsa de perfusión de 300 ml contiene 13,7 g de glucosa y 114 mg de sodio.

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución isotónica, transparente, de incolora a amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Neumonía nosocomial

Neumonía adquirida en la comunidad

Zyvoxid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si Zyvoxid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos (ver sección 5.1)

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

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

Zyvoxid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos **sólo** cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid.

Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos patógenos gramnegativos. 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 de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras

alternativas terapéuticas disponibles (ver sección 4.4). En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos

El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.

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

4.2 Posología y forma de administración

Para iniciar el tratamiento con Zyvoxid se puede utilizar tanto la solución para perfusión como los comprimidos recubiertos con película o la suspensión oral. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden 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 la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento que se indican a continuación reflejan las utilizadas en los ensayos clínicos. Para algunos tipos de infección, puede ser conveniente prescribir tratamientos más cortos, aunque esto no se ha evaluado en ensayos clínicos.

La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Dado que aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, linezolid se administrará después de la diálisis en los pacientes que reciban dicho tratamiento. Los metabolitos principales de linezolid se eliminan en parte por la hemodiálisis, pero las concentraciones de sus metabolitos son considerablemente más elevadas tras la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada.

Por tanto, linezolid se utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera al posible riesgo.

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

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

Forma de administración: La dosis recomendada de linezolid se debe administrar por vía intravenosa u oral dos veces al día.

Vía de administración: intravenosa.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (p.ej. fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma dicha medicación.

A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes condiciones clínicas basales o que estén en tratamiento con los siguientes medicamentos:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoafectivas, estado confusional agudo.
- Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina (ver sección 4.4), antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores

adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO); 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 sobre el riesgo de inhibición de la MAO 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 una estrecha observación y monitorización del paciente (ver secciones 4.3 y 4.5).

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

Este medicamento contiene 45,7 mg de glucosa por ml de solución (13,7 g en 300 ml), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene 0,02 mmol (0,38 mg) de sodio por cada ml de solución (4,96 mmol ó 114 mg en 300 ml), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; que reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o afecte de forma adversa el recuento o la función plaquetaria; que presenten insuficiencia renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid debe administrarse únicamente a aquellos pacientes en los que se pueda realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave 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 implantar 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 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.

En un estudio abierto en pacientes graves 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 grampositivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos grampositivos (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 gramnegativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo gramnegativos 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 coinfección por microorganismos gramnegativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles (ver sección 4.1). En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos gramnegativos.

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.

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

Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid y se deben tomar las medidas oportunas.

Con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos y de colitis asociada a antibióticos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. 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 antibióticos o colitis asociada a antibióticos, se debe suspender el tratamiento con los agentes antibacterianos, incluido linezolid, e instaurar medidas

terapéuticas adecuadas inmediatamente. En esta situación están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

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

Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. 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.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra más de 28 días.

Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con Zyvoxid; 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 debe consultar al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Zyvoxid por un período superior a los 28 días recomendados.

La continuación del tratamiento con Zyvoxid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos.

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Zyvoxid. 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.

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

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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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).

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 8–11 mmHg 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.

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.

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).

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.

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% IC, 15, 27] y una media del 32% [90% IC, 27,37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y su relevancia clínica.

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 Embarazo y lactancia

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

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

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria en estos casos.

4.8 Reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan todas las reacciones adversas medicamentosas que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 0.1\%$ o que se consideraron graves en 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.

Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó reacciones adversas; las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (4.2%), náuseas (3.3%), cefalea (2.1%) y candidiasis [principalmente oral (0.8%) y vaginal (1.1%), ver tabla a continuación]. 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 “Frecuencia no conocida”; la frecuencia no se ha podido estimar a partir de los datos disponibles.

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)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes:	Candidiasis, candidiasis oral, candidiasis vaginal, infecciones fúngicas
Poco frecuentes:	Vaginitis
No conocida:	Colitis asociada a antibióticos*, colitis pseudomembranosa

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia
No conocida:	Mielosupresión*, pancitopenia*, anemia* [†]
Trastornos del sistema inmunológico	
No conocida:	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
No conocida:	Acidosis láctica*
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico)
Poco frecuentes:	Mareos, hipoestesia, parestesia
No conocida:	Síndrome serotoninérgico**, convulsiones*, neuropatía periférica*
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Visión borrosa*
No conocida:	Neuropatía óptica*
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Raros:	Arritmia (taquicardia)
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Hipertensión, flebitis, tromboflebitis
Raros:	Ataques isquémicos transitorios
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, náuseas, vómitos
Poco frecuentes:	Pancreatitis, gastritis, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, boca seca, dispepsia, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua

No conocida:	Cambio de color de la superficie dental
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Pruebas de función hepática anormales, incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina
Poco frecuentes	Incremento de la bilirrubina total
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Urticaria, dermatitis, diaforesis, prurito, erupción
Frecuencia no conocida:	Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, angiodema, alopecia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Incremento de BUN
Poco frecuentes:	Poliuria, incremento de creatinina
Raros:	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos vulvovaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Escalofríos, fatiga, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado
Exploraciones complementarias	
<u>Bioquímica</u>	
Frecuentes:	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
Poco frecuentes:	Aumento de sodio o calcio Disminución de la glucemia no basal Aumento o disminución de cloruro
<u>Hematología</u>	
Frecuentes:	Neutrofilia o eosinofilia Disminución de hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes
Poco frecuentes:	Aumento o disminución del recuento de plaquetas o leucocitos Aumento del recuento de reticulocitos. Neutropenia

* Ver sección 4.4.

** Ver sección 4.3 y 4.5

† Ver abajo

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

† En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en menos del 0,1% de los pacientes. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que supongan 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.

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.

4.9 Sobredosis

No se conoce un antídoto específico.

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

Se aconsejan instaurar medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular. Aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, pero no se dispone de datos de eliminación de linezolid por diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los dos metabolitos principales de linezolid también se eliminan en cierto grado por la hemodiálisis.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Propiedades generales

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos. Posee actividad *in vitro* frente a bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios. Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Específicamente, se une al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad

50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación.

In vitro, el efecto postantibiótico (EPA) de linezolid para el *Staphylococcus aureus* fue de 2 horas aproximadamente. En modelos animales, el EPA *in vivo* fue de 3.6 y 3.9 horas para el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. En estudios con animales, el parámetro farmacodinámico clave de eficacia fue el tiempo durante el que el nivel plasmático de linezolid excedió la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo.

Puntos de corte

- Los puntos de corte de la CMI establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para estafilococos y enterococos son: sensibles ≤ 4 mg/L y resistentes > 4 mg/L. Para estreptococos (incluyendo *S. pneumoniae*) los puntos de corte son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes > 4 mg/L. Los puntos de corte de la CMI no relacionados con una especie son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes > 4 mg/L. Los puntos de corte de la CMI no relacionados con una especie se han determinado principalmente a partir de los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI de especies específicas. Sólo pueden utilizarse para microorganismos en los que no se hayan determinado puntos de corte específicos y para aquellas especies en las que no está recomendado el test de sensibilidad.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y sería bueno disponer de información acerca de las resistencias locales, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Categoría

<p><u>Microorganismos sensibles</u></p> <p>Aerobios grampositivos: <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</p> <p>Anaerobios grampositivos: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p><u>Microorganismos resistentes</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moxarella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomona spp</i></p>

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

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

Resistencia

Resistencia cruzada

El mecanismo de acción de linezolid difiere de los de las otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con aislados clínicos (incluyendo estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y estreptococos resistentes a penicilina y a eritromicina) indican que linezolid es normalmente activo frente a microorganismos resistentes a una o más clases de antimicrobianos.

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

Como se ha documentado con otros antibióticos al utilizarse en pacientes con dificultad para tratar infecciones y/o por períodos de tiempo prolongados, se han observado descensos emergentes en la sensibilidad frente a linezolid. La resistencia a linezolid se ha notificado en enterococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. Este hecho se ha asociado generalmente a tratamientos prolongados y a la presencia de materia protésico o abscesos no drenados. Cuando un organismo resistente

a antibióticos se encuentra en el hospital, es importante hacer hincapié en las políticas de control de la infección.

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 grampositivos 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

Zyvoxid contiene principalmente (s)-linezolid que es biológicamente activo y se metaboliza para formar derivados inactivos.

Absorción

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

Tras la administración intravenosa de 600 mg 2 veces al día, las C_{max} y C_{min} plasmáticas de linezolid (media y [DE]) determinadas en el estado estacionario fueron de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.

En otro estudio, tras administrar 600 mg dos veces al día por vía oral hasta alcanzar niveles estables, las C_{max} y C_{min} fueron de 21,2 [5,8] mg/l y 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Los niveles estables se alcanzaron al segundo día de administración.

Distribución

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

En estudios con voluntarios, las concentraciones de linezolid tras múltiples dosis se determinaron en varios fluidos corporales de un número limitado de sujetos. Las proporciones de linezolid en saliva y sudor frente al plasma fueron de 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. Las proporciones en el fluido de revestimiento epitelial y células alveolares del pulmón determinadas con C_{max} en el estado estacionario fueron de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente. En un estudio en sujetos con derivaciones ventriculoperitoneales sin inflamación meníngea significativa, la C_{max} entre el linezolid en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma fue de 0,7:1,0 después de la administración de dosis múltiples de linezolid.

Metabolismo

El linezolid se metaboliza principalmente por la oxidación del anillo morfolínico, dando lugar, principalmente, a la formación de dos metabolitos inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto: el ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) y la hidroxietilglicina (PNU-142586). La hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito humano predominante y se cree que se forma a través de un proceso no enzimático. El metabolito ácido aminoetoxiacético (PNU-143000) es menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Datos limitados indican que los metabolitos de linezolid, PNU-143000 y PNU-142586, no se alteran en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases Child-Pugh A o B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) la farmacocinética de linezolid no se ha evaluado. Sin embargo, como linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, no se espera que el deterioro de la función hepática altere significativamente su metabolismo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Niños y adolescentes (<18 años de edad): Los datos de seguridad y eficacia de Linezolid en niños y adolescentes (<18 años de edad) son insuficientes y, por tanto, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad (ver sección 4.2). Para establecer recomendaciones posológicas seguras y eficaces se

necesitan estudios adicionales. Estudios farmacocinéticos indican que tras dosis únicas y múltiples en niños (de 1 semana a 12 años) el aclaramiento de linezolid (en base a Kg de peso corporal) fue mayor en pacientes pediátricos que en adultos, pero disminuyó al aumentar la edad.

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

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

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

En pacientes pediátricos con shunt ventriculoperitoneal a los que se administró 10mg/kg de linezolid, bien cada 12 horas o cada 8 horas, se observaron concentraciones variables de linezolid en el líquido 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 ó 4 veces superiores, a los esperados en humanos. Las mismas concentraciones de linezolid causaron toxicidad materna en ratones y se relacionaron con un incremento de la mortalidad embrionaria que incluyó la pérdida total de la camada, disminución del peso corporal fetal y exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones esternas 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

Glucosa monohidrato
Citrato de sodio (E331)
Ácido cítrico anhídrido (E330)
Acido clorhídrico (E507)
Hidróxido de sodio (E524)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Periodo de validez

Antes de la apertura: 3 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en su envase original (embalaje y cartón) hasta su utilización.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsas de perfusión intravenosa de uso único, listas para usar, sin látex, multicapa (capa interna: copolímero de etileno propileno y copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa media: copolímero de estireno/etileno butileno/estireno; capa externa: copoliéster) selladas, con una cubierta externa de aluminio laminado. La bolsa contiene 300 ml de solución y se presenta en una caja. Cada caja contiene 1*, 2**, 5, 10, 20 o 25 bolsas de perfusión intravenosa.

Nota:

Las cajas anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de:

* 5, 10 o 20

* 3, 6 o 10

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sólo para un único uso. Retirar el envoltorio externo solamente en el momento de su uso, comprobando si existen fugas menores apretando firmemente la bolsa. En caso de fugas, no debe utilizarse porque puede haber perdido la esterilidad. La solución se inspeccionará visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones transparentes y libres de partículas. No utilizar estas bolsas en conexiones seriadas. Desechar toda la solución sobrante. No volver a utilizar bolsas usadas.

Zyvoxid 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 de Hartmann).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.A.
Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión. N° de autorización de comercialización: 64.106

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

Zyvoxid 2 mg/ml solución para perfusión: 20 de julio de 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2010