

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zyvoxid 400 mg Comprimidos recubiertos con película
Zyvoxid 600 mg Comprimidos recubiertos con película
Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido de Zyvoxid 400 mg contiene 400 mg de linezolid.

Cada comprimido de Zyvoxid 600 mg contiene 600 mg de linezolid.

Granulado para suspensión oral

Cada 5 ml contienen 100 mg de linezolid, tras su reconstitución con 123 ml de agua.

Para excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimido blanco, oval con “ZYVOXID 400 mg” impreso en una cara.

Comprimido blanco, oval con “ZYVOXID 600 mg” impreso en una cara.

Granulado para suspensión oral

Granulado blanco o amarillo pálido con sabor a naranja.

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, deberán tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencias de las bacterias grampositivas a los antibióticos (ver sección 5.1 para la sensibilidad de los microorganismos).

Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar concomitantemente 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 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 que tienen una 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 deberá iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.

Deberán tenerse 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 podrá utilizar tanto la solución para la perfusión como los comprimidos con cubierta pelicular o la suspensión oral.

Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral podrán pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requerirá 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 dependerá del patógeno, del lugar de la infección, de la gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

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

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

Las infecciones asociadas a bacteriemia no requieren incrementar 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:

Solución para perfusión, comprimidos y granulado para suspensión oral

Infecciones	Dosis	Duración del tratamiento
Neumonía nosocomial		

Neumonía adquirida en la comunidad	600 mg 2 veces al día	10-14 días consecutivos
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 sección 5.2). Por consiguiente, no se recomienda la utilización de linezolid en este grupo de edad hasta que se disponga de más datos.

Ancianos: 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 ($CL_{CR} < 30$ ml/min): No se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes. Ya que se desconoce qué significación clínica tiene exponer a estos pacientes a altas concentraciones (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 al riesgo teórico.

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 riesgo teórico.

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 (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 riesgo teórico (ver secciones 4.4 y 5.2).

Método de administración

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

Vía de administración: oral

Los comprimidos con cubierta pelicular, así como la suspensión oral, pueden tomarse junto o separado de los alimentos.

30 ml de suspensión reconstituida (seis cucharadas de 5 ml) proporcionan una dosis de 600 mg.

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a linezolid o cualquiera de sus excipientes (ver sección 6.1).

Linezolid no debe utilizarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (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 patologías de base 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, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (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 se realice 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).

La suspensión oral reconstituida contiene fenilalanina (aspartamo) equivalente a 20 mg en 5 ml. Por consiguiente, esta formulación puede ser nociva para pacientes fenilcetonúricos. En pacientes con fenilcetonuria se recomienda administrar la perfusión o los comprimidos de Zyvoxid.

La suspensión también contiene sacarosa, manitol y 1,7 mg/ml de sodio. Por tanto, no se debe administrar a pacientes con trastornos hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa. Por su contenido en manitol, la suspensión oral puede tener un ligero efecto laxante. El producto contiene 8,5 mg de sodio por cada 5 ml de dosificación, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes sometidos a dieta con restricción de sodio.

En pacientes tratados con linezolid se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia). En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que los parámetros hematológicos se normalizan cuando se suspende 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 un estrecho control del hemograma en pacientes con: anemia previa, granulocitopenia, trombocitopenia, que reciban medicaciones concomitantes que puedan disminuir la hemoglobina y los recuentos hemáticos o afectar adversamente el recuento o la función plaquetaria, que presenten insuficiencia renal grave o reciban más de 10-14 días de tratamiento. Linezolid sólo debe administrarse a dichos pacientes si se puede hacer un seguimiento de los niveles de hemoglobina, recuentos hematológico y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave debe suspenderse 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 implantarán las medidas terapéuticas apropiadas.

Se recomienda además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

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 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 más 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.

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 fueron significativamente mayores ($p = 0.0162$) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro patógeno o en los que no se aisló patógeno 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 discontinuación 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 patógenos 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 co-infección por microorganismos gramnegativos si no hay otras alternativas terapéuticas 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 pié 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 utilizará con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, únicamente si el beneficio esperado se considera superior al riesgo teórico (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 riesgo teórico (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 suspender el linezolid e instaurar el tratamiento adecuado.

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

Ocasionalmente, la utilización 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 tomarán 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 deberá 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 derivar al paciente 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, deberá ser valorada frente a los potenciales riesgos existentes.

En los estudios realizados en ratones adultos macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se vio una disminución reversible de la fertilidad y se indujo 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 (IMAO). 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 garantice estrecha observación y control del paciente (ver sección 4.3).

Linezolid intensificó 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 (dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada.

En voluntarios sanos, se estudió la potencial 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). 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 muy raramente casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con inhibidores de la recaptación de la serotonina, (ver secciones 4.3 y 4.8).

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 (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.

La administración simultánea de linezolid y warfarina (estado de equilibrio), 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 significación clínica, si existe, de tales hallazgos.

4.6 Embarazo y lactancia

No se poseen suficientes datos del uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora (ver sección 5.3). Existe un riesgo potencial en humanos.

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

Los datos de animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna por lo que la lactancia deberá suspenderse 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 manejar maquinaria en estos casos.

4.8 Reacciones adversas

La información aportada se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2.000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días.

Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó acontecimientos adversos; los notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (4.2%), náuseas (3.3%), cefalea (2.1%) y candidiasis oral (0.8%) y vaginal (1.1%) (ver tabla).

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a suspender 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.

Reacciones adversas al fármaco con frecuencia $\geq 0.1\%$	
Generales	
Frecuentes:	Cefalea, candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fúngica.
Poco frecuentes:	Dolor abdominal localizado o generalizado, escalofríos, fatiga, fiebre, flebitis o tromboflebitis, dolor localizado.
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. (frecuencia informada por el clínico).
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Frecuentes:	Alteraciones de las pruebas de función hepática.
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes:	Mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia
Órganos de los sentidos	
Frecuentes:	Alteración del gusto (gusto metálico).
Poco frecuentes:	Visión borrosa, tinnitus.
Trastornos cardiovasculares	
Poco frecuentes:	Hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes:	Estreñimiento, boca seca, dispepsia, gastritis, glositis, polidipsia, heces blandas, pancreatitis, estomatitis, cambios de color o trastorno de la lengua.
Trastornos dermatológicos	
Poco frecuentes:	Dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria.
Trastornos urogenitales	
Poco frecuentes:	Alteraciones vulvovaginales, poliuria, vaginitis.

Alteraciones de pruebas de laboratorio (según las definiciones empleadas durante los ensayos clínicos) con frecuencia $\geq 0.1\%$	
<u>Bioquímica</u>	
Frecuentes:	Aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina; BUN, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio.
Poco frecuentes:	Aumento o disminución de potasio o bicarbonato. Aumento de bilirrubina total, creatinina, 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 eritrocitos.
Poco frecuentes:	Aumento o disminución de plaquetas o leucocitos. Aumento de los reticulocitos. Neutropenia.
<u>Frecuente</u> $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ó $\geq 1\%$ y $< 10\%$	<u>Poco frecuente</u> $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ó $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$

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

Durante los ensayos clínicos, se notificó un único caso de arritmia (taquicardia) se consideró relacionado con el fármaco. En 10 casos se notificaron convulsiones, de las que ninguna se consideró relacionada con el fármaco.

Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid (ver sección 4.4)

En estudios 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 suponen una amenaza para la vida y con co-morbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid ≤ 28 días fue del 2,5% (33/1326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados ≤ 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días.

Experiencia post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, y mielosupresión (ver sección 4.4). Entre los casos de anemia notificados, hubo más pacientes que requirieron transfusión sanguínea cuando fueron tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días (ver sección 4.4).

Neuropatías: se han notificado casos de neuropatía periférica y/o neuropatía óptica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión, en pacientes tratados con Zyvoxid; estos casos han ocurrido

fundamentalmente en pacientes que habían superado la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: se han recibido muy raras veces notificaciones de trastornos cutáneos vesiculares, tales como los descritos en el síndrome de Stevens Johnson.

Se han comunicado muy raramente casos de síndrome serotoninérgico (ver secciones 4.3 y 4.5)

4.9 Sobredosis

No se conoce un antídoto específico.

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

Se aconsejan instaurar medidas de soporte y mantener el 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 principales metabolitos 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

- El punto de corte de la CMI para identificar microorganismos sensibles a linezolid es ≤ 2 mg/l.
- Existen datos limitados que sugieren que pueden tratarse con éxito las especies estafilocócicas y enterocócicas para las que la CMI de linezolid sea 4 mg/l.
- Todos los microorganismos para los que la CMI de linezolid sea ≥ 8 mg/l (es decir > 4 mg/l) deberían considerarse resistentes.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo. Se debería obtener información local de las resistencias sobre especies seleccionadas, sobre todo cuando se trate de infecciones graves. En la siguiente tabla se presentan sólo los microorganismos más relevantes para las indicaciones clínicas descritas

Categoría
<u>Microorganismos sensibles</u> 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 Anaerobios grampositivos: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Especies de Peptostreptococcus</i>
<u>Microorganismos resistentes</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moxarella catarrhalis</i> Especies de <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Especies de <i>Pseudomona</i>

* La eficacia clínica ha sido demostrada para aislados 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.

Frecuencia de mutantes resistentes

La frecuencia de mutantes resistentes a linezolid *in vitro* es de 1×10^{-9} a 1×10^{-11} y está asociada a mutaciones puntuales en el 23S rRNA. En los ensayos clínicos se aislaron microorganismos resistentes a linezolid en seis pacientes infectados por *E. faecium* (cuatro pacientes habían recibido 200 mg/12 h y dos pacientes 600 mg/12 h). En el programa de acceso expandido se aislaron microorganismos resistentes a linezolid en ocho pacientes con *E. faecium* y uno con *E. faecalis*. Todos los pacientes presentaban prótesis que no se retiraron o abscesos no drenados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Zyvoxid contiene (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 con cubierta pelicular.

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 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 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 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 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 estado de equilibrio fueron de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente.

En un estudio en sujetos con derivaciones ventrículo-peritoneales sin inflamación meníngea significativa, la $C_{\max}$ 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, mayoritariamente, 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 estado de equilibrio, 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 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-linearidad 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 principales metabolitos 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.

Aun no se han establecido la significación 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: 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 600mg dos veces al día en adultos.

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

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

Pacientes ancianos: 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 los testes 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, testes y epidídimos.

Los estudios de toxicidad reproductora en ratas y ratones no evidenciaron 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.

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.

Los datos preclínicos, basados en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y de genotoxicidad, no revelaron riesgo especial para el humano más allá de los comentados en otras secciones de esta Ficha Técnica. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis ni oncogénesis debido a la corta duración del tratamiento y a la ausencia de genotoxicidad en la batería estándar de estudios.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos de 400 y 600 mg:

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón de maíz

Almidón de glicolato sódico tipo A

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Estearato magnésico (E572)

Recubrimiento del comprimido de 400mg:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Cera carnauba (E903)

Tinta negra

Oxido de hierro negro (E172)

Recubrimiento del comprimido de 600mg

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Cera carnauba (E903)
Tinta roja
Óxido de hierro rojo (E172)

Granulado para suspensión oral:

Sacarosa
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilcelulosa sódica (E551)
Aspartamo (E951)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Citrato sódico (E331)
Goma de xantán (E415)
Benzoato sódico (E211)
Ácido cítrico anhidrido (E330)
Cloruro sódico
Edulcorantes (fructosa, maltodextrina, glicirrizinato monoamónico, sorbitol).

Naranja, crema de naranja, aromas de menta y vainilla (acetoina, alfa tocoferoles acetaldehído, aldehído anísico, beta-cariofileno, ácido n-butírico, butil butiril lactato, decalactona delta, dimetil bencil carboacetato, etil alcohol, etil butirato, etil maltol, etil vainillina, furaneol, terpenos de uva, heliotropina, maltodextrina, almidón alimentario modificado, monometil succinato, aldehído de naranja, aceite de naranja FLA CP, aceite de naranja 2X Valencia, aceite de naranja 5X Valencia, aceite de esencia de naranja, carbonilos de zumo de naranja, terpenos de naranja, aceite esencial de menta, propilenglicol, aceite de mandarina, extracto de vainilla, vainillina, agua).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

Comprimidos recubiertos con película: 2 años.

Granulado para suspensión oral: Antes de reconstituir: 2 años
Tras reconstituir: 3 semanas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Comprimidos recubiertos con película: No precisan precauciones especiales de almacenamiento.

Granulado para suspensión oral: Antes de reconstituir: Mantener el frasco bien cerrado
Tras reconstituir: Mantener el frasco en el cartón externo.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Comprimidos recubiertos con película:

Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 10*, 14*, 20*, 24, 30, 50 o 60 comprimidos.

Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno conteniendo 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario).

Nota:

Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de:

* 5 o 10.

Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja. Cada caja contiene 10*, 20*, 30, 50 o 60 comprimidos.

Blisters de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio de 10 comprimidos envasados en caja. Cada caja contiene 100 comprimidos (Sólo para uso hospitalario).

Nota:

Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de:

* 5 o 10.

Pueden no comercializarse todos los tamaños de presentación.

Granulado para suspensión oral

Frascos ámbar de cristal tipo III con un volumen nominal de 240 ml conteniendo 66 g de granulado para suspensión oral. Cada frasco lleva un tapón de rosca de seguridad para niños de polipropileno y se envasa en caja con una cuchara de medición de 2.5 / 5 ml.

Nota:

Los frascos anteriores también pueden suministrarse en envases hospitalarios de:

* 5 o 10.

Pueden no comercializarse todos los tamaños de presentación.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Comprimidos recubiertos con película:

No precisan requerimientos especiales.

Granulado para suspensión oral:

Despegar el granulado y reconstituir utilizando 123 ml de agua en dos alícuotas aproximadamente iguales para obtener 150 ml de suspensión oral. La suspensión debe agitarse vigorosamente entre cada adición de agua.

Antes de usar, invertir suavemente el frasco varias veces. No agitar.

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 400 mg Comprimidos recubiertos con película. N° de autorización de comercialización: 64.108
Zyvoxid 600 mg Comprimidos recubiertos con película. N° de autorización de comercialización: 64.109
Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral. N° de autorización de comercialización: 64.107

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Zyvoxid 400 mg Comprimidos recubiertos con película: 20 de julio de 2001
Zyvoxid 600 mg Comprimidos recubiertos con película: 20 de julio de 2001
Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral: 20 de julio de 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2007