



LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN

Cada 1 mL de solución inyectable contiene:

Linezolid.....2 mg

Excipientes c.s.: Citrato de sodio dihidratado, Ácido cítrico, Dextrosa Monohidrato, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables.

Contenido electrolítico: 5 mEq/300 ml de sodio; 5 mEq/300 mL de citrato	Osmolaridad (aprox.): 290 mOsm/l
--	-------------------------------------

CLASIFICACION ATC:

Código ATC: J01XX08

Grupo Terapéutico: Otros antibacterianos

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICA

Propiedades Farmacodinámicas

La Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas, con actividad in vitro contra las bacterias Gram-positivas aerobios, algunas bacterias Gram-negativas y microorganismos anaerobios. Linezolid inhibe de forma selectiva la síntesis de proteína bacteriana a través de un mecanismo de acción singular. Linezolid se vincula a los sitios de ribosoma bacteriano (23S de la sub-unidad 50S) e impide la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, esencial para el proceso de transcripción.

Susceptibilidad: sólo microorganismos relevantes a las indicaciones clínicas están presentes a continuación:

Categoría
ORGANISMOS SUSCEPTIBLES (incluso los resistentes a la oxacilina y a los glucopéptidos)
1) Microorganismos Gram-positivos aerobios
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Staphylococci coagulase negativa
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococci del grupo C
Streptococci del grupo G
2) Microorganismos Gram-positivos anaerobios
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

<i>Peptostreptococcus species</i>
MICROORGANISMOS RESISTENTES <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i>

* La eficacia clínica se demostró para aislados susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas.

El efecto pos-antibiótico in vitro (EPA) de Linezolid para el *Staphylococcus aureus* fue de aproximadamente 2 horas.

Parámetros de evaluación: los siguientes valores de la MIC separan las cepas aisladas sensibles de las cepas aisladas no sensibles:

Patógeno	Criterios de interpretación de la susceptibilidad					
	MIC (mcg/ml)			Difusión en disco (diámetros de la zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp. ^a	≤ 4	-	-	≥ 21	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤ 2 ^b	-	-	≥ 21 ^c	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. (excepto <i>S. pneumoniae</i>) ^a	≤ 2 ^b	-	-	≥ 21 ^c	-	-

S = Susceptible; **I** = Susceptibilidad Intermediaria; **R** = Resistente

^a La ausencia de datos en la actualidad sobre cepas resistentes impide la definición de otras categorías que no la categoría "susceptible." Las cepas con resultados sugestivos de una categoría "no susceptible" deben probarse de nuevo y caso el resultado se confirme, deben enviarse a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.

^b Los estándares de interpretación para *S. pneumoniae* y *Streptococcus* spp. (excepto *S. pneumoniae*) se aplican sólo para pruebas realizadas por microdilución, utilizando como medio un Agar Mueller-Hinton cation-ajustado con 2 al 5% de sangre lisado de caballo, sembrado directamente con una suspensión de colonia e incubado a 35°C por 20 a 24 horas.

^c Los estándares de interpretación de los diámetros de zona se aplican sólo para pruebas realizadas en Agar Mueller-Hinton enriquecido con el 5% de sangre defibrinado de oveja, sembrado directamente con una suspensión de colonia e incubado al 5% de CO₂ a 35°C por 20 a 24 horas.

Los estudios usados para definir los parámetros de evaluación en lo anterior fueron los métodos estandarizados de microdilución y difusión en agar de NCCLS (Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos de los Estados Unidos).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

1) Absorción: Linezolid se absorbe rápida y extensivamente después de la administración oral. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan dentro de 2 horas después de la

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

administración y la biodisponibilidad oral absoluta (equivalencia de los niveles de suero alcanzados con las dosis oral e intravenosa) es completa (aproximadamente el 100%). La absorción a partir de la suspensión oral es semejante a la obtenida con las tabletas recubiertas y no se afecta significativamente por alimentos. La C_{max} y C_{min} (promedio y desviación estándar) de Linezolid en el plasma en el estado de equilibrio se determinaron en 15,1 (2,5) mg/l y 3,68 (2,68) mg/l, respectivamente, después de administraciones intravenosas de 600 mg, cada 12 horas. En otro estudio con dosis oral de 600 mg cada 12 horas, la C_{max} y C_{min} se determinaron en 21,2 (5,8) mg/l y 6,15 (2,94) mg/l, respectivamente, en el estado de equilibrio. Las condiciones de estado de equilibrio se alcanzaron el segundo día de tratamiento.

2) Distribución: el volumen de distribución en el estado de equilibrio es, en promedio, de 40 a 50 litros en adultos saludables y se aproxima del volumen de agua corporal total. La fijación a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 31% y no es dependiente de la concentración plasmática. Las concentraciones de Linezolid se determinaron en varios fluidos en estudios con número limitado de voluntarios después de la administración de dosis múltiples. Las razones de Linezolid en la saliva y en el sudor en relación con el plasma fueron 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. Las mismas razones para la secreción líquida de recubrimiento epitelial y para las células alveolares del pulmón, cuando medidas en la concentración máximo en estado de equilibrio dinámico, fueron 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente. Informaciones sobre la farmacocinética en pacientes pediátricos con derivación ventrículo-peritoneal mostraron concentraciones variables de Linezolid en el fluido cerebroespinal después de dosis únicas y múltiples de Linezolid. Las concentraciones terapéuticas no se alcanzaron o mantuvieron en el fluido cerebroespinal. Por lo tanto, el uso de Linezolid para tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones del sistema nervioso no se recomienda.

3) Metabolismo: la oxidación metabólica del anillo de morfolina resulta principalmente en dos derivados inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto. El metabolito de ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) es menos abundante. El metabolito de hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito humano predominante y se forma por un proceso no enzimático. Se caracterizaron otros metabolitos inactivos en menor proporción.

4) Eliminación: en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal de leve a moderada, se excreta Linezolid en la orina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) y como PNU-142300 (10%) en el estado de equilibrio. Ninguna concentración del fármaco inalterado se encuentra en las heces, mientras aproximadamente el 6% u el 3% de cada dosis se excretan como PNU-142586 y PY-142300, respectivamente. La vida media de eliminación promedio es de cinco a siete horas. La depuración no renal corresponde aproximadamente el 65% de la depuración total de Linezolid. Se observa un pequeño grado de no linealidad en la depuración con el aumento de las dosis de Linezolid. Esto parece ser debido a la depuración renal

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

y no renal menores en la presencia de concentraciones más elevadas de Linezolid. Mientras, la diferencia en la depuración es pequeña y, aparentemente, no se refleja en la media vida de eliminación.

-Poblaciones especiales: La C_{max} y el volumen de distribución (V_{SS}) de Linezolid son semejantes independientes de la edad en los pacientes pediátricos. Sin embargo, la depuración de Linezolid varía como resultado de la edad.

Con la excepción de los recién nacidos prematuros menores a una semana de edad, la depuración es más rápido en grupos de pacientes más jóvenes, entre 1 semana y 11 años, resultando en un área bajo la curva (ABC) y vida media menores que en adultos. La depuración de Linezolid disminuye gradualmente con el aumento de la edad de los pacientes pediátricos y en pacientes adolescentes el valor promedio de la depuración se aproxima a lo observado en la población adulta.

-Recién nacidos, niños y adolescentes: En recién nacidos de hasta 1 semana, la depuración sistémica de Linezolid (basado en el peso corporal) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por lo tanto, los recién nacidos recibiendo dosis de 10 mg/kg cada 8 horas tendrán mayor exposición sistémica en el primer día después del nacimiento. Mientras, no se espera acumulación excesiva con esta dosificación durante las primeras semanas de vida debido al aumento de la depuración durante este período. En niños de 1 semana a 12 años de edad, la administración de 10 mg/kg cada 8 horas resultó en exposición semejante a la obtenida recibiendo 600 mg cada 12 horas.

-Niños y adolescentes (< 18 años): en adolescentes (12 a 17 años), la farmacocinética de Linezolid fue similar a la de adultos después de una dosis de 600 mg. Por lo tanto, adolescentes recibiendo 600 mg cada 12 horas presentan exposición similar a la observada en adultos recibiendo la misma dosis.

-Ancianos: La farmacocinética de Linezolid no es significativamente diferente en pacientes con 65 años o más;

-Mujeres: Las mujeres presentan un volumen de distribución un poco menor que los hombres y el promedio de depuración disminuye aproximadamente el 20% cuando corregida para el peso corporal. Las concentraciones plasmáticas son un poco más elevadas en mujeres y eso puede atribuirse, en parte, a las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, como la media vida promedio de Linezolid no es significativamente diferente en hombres y mujeres, no se espera que las concentraciones plasmáticas en mujeres aumenten sustancialmente por encima de los valores que se saben tolerados y, por esta razón, no son necesarios ajustes de dosis.

-Pacientes con insuficiencia renal: Después de la dosis única de 600 mg, hubo un aumento de 7 a 8 veces en la exposición a los 2 principales metabolitos de Linezolid en el plasma de pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej.: depuración de creatinina < 30 ml/min). Sin embargo, no hubo aumento en la ABC del fármaco inalterado. Aunque haya retirada de los principales metabolitos de

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

Linezolid por hemodiálisis, los niveles plasmáticos de los metabolitos después de la dosis única de 600 mg fueron considerablemente más altos después de la diálisis que aquellos observados en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal ligera a moderada. En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de estos estaban bajo hemodiálisis regular, picos de concentraciones plasmáticas de 2 principales metabolitos después de varios días de tratamiento fue alrededor de 10 veces las concentraciones observadas en pacientes con funcional renal normal. No se afectó el nivel de pico plasmático de Linezolid. No se estableció el significado clínico de estos hallazgos, así como el límite de seguridad (véase el ítem de Dosificación y Modo de Usar).

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ligera, moderada o grave, puesto que la depuración renal es independiente de la depuración de creatinina. Se observó, sin embargo, que aproximadamente el 30% del nivel de suero se retira durante una sesión de hemodiálisis. Así, debe administrarse Linezolid preferiblemente después de la diálisis.

-Pacientes con insuficiencia hepática: Datos limitados indican que la farmacocinética de Linezolid y sus metabolitos (PNU-142300 o PNU-142586) no se cambió en pacientes con insuficiencia hepática ligera a moderada (Child-Pugh clase A o B). Por esta razón, no es necesario ajuste de dosis en estos pacientes. La farmacocinética de Linezolid en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) no se evaluó. Sin embargo, como se metaboliza Linezolid por un proceso no enzimático, no se espera que el compromiso de la función hepática cambie significativamente su metabolismo (véase ítem de Dosificación y Modo de Usar).

-Datos de seguridad preclínicos: La fertilidad y reproducción de ratas machos en niveles de exposición aproximadamente iguales a los valores esperados en humanos se redujeron por Linezolid, en animales sexualmente maduros, estos efectos fueron reversibles. Los efectos reversibles sobre la fertilidad se mediaron por cambios en la espermatogénesis. Los espermatozoides afectados contenían mitocondrias formadas y orientadas de forma anormal y no eran viables. Se acompañó la presencia de esperma anormal en el epidídimo por hipertrofia epitelial e hiperplasia. No se observó hipertrofia epididimal en perros tratados por 1 mes, aunque los cambios de testículos, epidídimo y peso de próstata hayan sido aparentes. Una ligera disminución de la fertilidad después que se presentó el tratamiento oral por ratas adultas sexualmente maduras, así como ratas jóvenes, que recibieron tratamiento durante el período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día del día 7 al 36 pos-natal y 100 mg/kg/día del 37 al 55), con niveles de exposición de hasta 1,7 veces el promedio de la ABC en pacientes pediátricos de 3 meses a 11 años. La disminución de la fertilidad no se observó después de tratamiento en útero de corto plazo durante el comienzo del período neonatal (día 6 de la gestación hasta día 5 pos-natal), exposición neonatal (día 5 a 21 pos-natal) o exposición juvenil (día 22 a 35 pos natal). Se observaron reducciones reversibles en la motilidad y morfología de los espermatozoides en ratos después del tratamiento durante los días 22 a 35 pos-natal. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratones y



LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

ratas no presentaron evidencias de efecto teratogénico para niveles de exposición hasta 4 veces a los utilizados en humanos. Mientras, las mismas concentraciones de Linezolid causaron toxicidad materna en ratones y se observaron aumento en la mortalidad de embriones, incluyendo pérdida total de la camada, pesos corporales fetales reducidos y exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones esterales en la cepa de ratón. En ratas, se observó ligera toxicidad materna en dosis menores que las exposiciones clínicas esperadas. Del mismo modo, también se determinó la toxicidad fetal ligera manifestada como pesos corporales fetales reducidos, osificación reducida de las esternebras, supervivencia reducida de la camada y retardos ligeros de la maduración. En el momento del apareamiento, estas mismas crías presentaron evidencias de aumento de la pérdida en la fase de pre-implementación con correspondiente disminución de fertilidad, y este hallazgo se relacionó con la dosis y reversible después de la interrupción. Se excretan Linezolid y sus metabolitos en el lecho de ratas lactantes y las concentraciones observadas fueron mayores que en el plasma materno. Linezolid no fue teratogénica en conejos cuando administrada cada 12 horas con dosis oral total de hasta 15 mg/kg/día (0,06 veces la exposición clínica, basado en la AUC). La toxicidad materna (signos clínicos, reducción de la ganancia de peso corpóreo y consumo de alimento) ocurrió a 5 y 15 mg/kg/día, y reducción de peso corpóreo fetal ocurrió a 15 mg/kg/día. La exposición a Linezolid fue menor debido a la sensibilidad característica de los conejos a los antibióticos. Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros adultos y jóvenes. En ratas recibiendo 80 mg/kg/día de Linezolid oralmente por 6 meses se observó degeneración axonal mínima a ligera, no reversible, el nervio ciático. También se observó degeneración mínima del nervio ciático en 1 macho en esta misma dosis después de 3 meses en necropsia interina. La evaluación morfológica de los tejidos fijados por perfusión se llevó a cabo para investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. Se evidenció degeneración del nervio óptico (mínima a moderada) en 2 ratas machos que recibieron 80 mg/kg/día de Linezolid por 6 meses, pero la relación directa con el medicamento se equivocó debido a la naturaleza precisa del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio fue comparable microscópicamente a relatos espontáneos de degeneración unilateral del nervio óptico en ratas "ancianas" y puede ser una exacerbación de un cambio de fondo común.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso.

INDICACIONES

Indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados:

-Infecciones por *Enterococcus faecium* Resistente a Vancomicina, incluyendo casos con bacteremia concomitante.

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

- Pneumonia nosocomial causada por Staphylococcus aureus (cepas resistentes y susceptibles a meticilina), o Streptococcus pneumoniae (Incluyendo cepas resistentes a multidrogas MDRSP*)
- infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, incluyendo infecciones de pie diabético sin osteomielitis concomitante, causadas por Staphylococcus aureus (cepas susceptibles y resistentes a meticilina), Streptococcus pyogenes o Streptococcus agalactiae.
- Infecciones no complicadas a la piel y estructura a la piel causadas por Staphylococcus aureus (sólo cepas susceptibles a meticilina) o Streptococcus pyogenes.
- Pneumonía adquirida en la comunidad causada por Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a multidrogas MDRSP*) incluyendo casos con bacteremia concomitante, o por Staphylococcus aureus (sólo cepas susceptibles a meticilina).
- Linezolid no está indicada para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o sospechado es crítico que la terapia Gram-negativa específica sea iniciada inmediatamente.

***MDRSP** = se refiere a la resistencia aislada a dos o más de los siguientes antibióticos. Penicilinas, cefalosporinas de segunda generación, macrólidos tetraciclinas y sulfametoxazol / trimetropin.

DOSIFICACIÓN

Linezolid puede utilizarse tanto como tratamiento inicial como para la sustitución o continuidad de otros tratamientos en infecciones bacterianas (véase ítem de Indicaciones). Los pacientes que comienzan el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a recibir la formulación oral, cuando clínicamente se indica. En estas circunstancias, no es necesario ajuste de dosis, visto que Linezolid posee una biodisponibilidad de aproximadamente 100%. La solución para perfusión debe administrarse por 30 a 120 minutos. La dosis recomendada de Linezolid debe administrarse por vía intravenosa, dos veces al día para pacientes adultos y tres veces al día en el grupo etario pediátrico.

DURACIÓN Y DOSIFICACIONES RECOMENDADAS

Infecciones *	Dosificaciones y Vías de Administración		Duración recomendada de tratamiento
	Pacientes pediátricos* (del nacimiento hasta 11 años de edad)	Adultos y Adolescentes (de 12 años de edad o más)	
Infecciones complicadas de piel y de la estructura de la piel.	10 mg/Kg IV u oral cada 8 horas	600 mg IV u oral # cada 12 horas	10 -14 días consecutivos
Neumonía adquirida en la			

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

comunidad, incluyendo bacteremia concomitante			
Neumonía nosocomial			
Infecciones enterocócicas resistentes a la vancomicina, incluyendo bacteremia concomitante	10 mg/Kg IV u oral # cada 8 horas	600 mg IV u oral # cada 12 horas	14 -28 días consecutivos
Infecciones no complicadas de piel y de la estructura de la piel.	< 5 años: 10 mg/Kg oral cada 8 horas 5 - 11 años: 10 mg/Kg oral cada 12 horas	Adultos: 400 mg oral # c/12 hrs. 600 mg oral # cada 12 horas	10 -14 días consecutivos
<p>* De acuerdo con los patógenos designados. Recién nacidos < 7 días: la mayoría de los recién nacidos pre-términos < 7 días de edad (edad de gestación < 34 semanas) presentan valores menores de depuración sistémica de Linezolid y valores mayores de ABC que muchos recién nacidos a término e lactantes de edades superiores. El tratamiento para estos recién nacidos debe comenzarse con una dosis de 10 mg/Kg cada 12 horas. Debe considerarse el uso de una dosis de 10 mg/Kg cada 8 horas en recién nacidos con una respuesta clínica inadecuada. Todos los pacientes recién nacidos deben recibir 10 mg/kg cada 8 horas a partir de los 7 días de vida (véase el ítem de Características Farmacológicas). # Dosificación oral usando Linezolid comprimidos o suspensión oral.</p>			

Los pacientes adultos con infección causada por MRSA deben ser tratados con Linezolid 600 mg c/12 hrs.

Linezolid no está indicada para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Si un patógeno Gram negativo concomitante es documentado o sospechado es crítico que la terapia Gram-negativa específica sea iniciada inmediatamente.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la efectividad de Linezolid y de otras drogas antibacterianas Linezolid debiera ser usado solo para tratar o prevenir infecciones que demuestren o sean firmemente sospechosas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad están disponibles, ellas debieran ser consideradas para seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, los patrones de epidemiología local y susceptibilidad pueden contribuir a la elección empírica de la terapia.

La duración del tratamiento definida en el protocolo para todas las infecciones fluctúa entre 7 y 28 días. La duración total del tratamiento debe ser determinada por el médico tratante basada en el sitio y la severidad de la infección, y considerando la respuesta clínica del paciente.

No es necesario ningún ajuste en la dosis cuando se cambia de una administración intravenosa a una administración oral. Los pacientes cuya terapia se inició con Linezolid solución inyectable, pueden ser cambiados a Linezolid comprimidos o suspensión oral a discreción del médico, cuando resulte clínicamente indicado.

Pacientes ancianos y pacientes de sexo femenino: no es necesario ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario ajuste de dosis (véase ítem de Características Farmacológicas). Pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej.: CLcr < 30 ml/min): no es



LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

necesario ajuste de dosis. Debido al significado clínico desconocido de altas exposiciones (hasta 10 veces) los dos metabolitos principales de Linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave, debe administrarse Linezolid con cautela en estos pacientes y sólo cuando los beneficios esperados superan los riesgos teóricos. Como aproximadamente el 30% de la dosis de Linezolid se retira por 3 horas de hemodiálisis, debe administrarse Linezolid después de la sesión de diálisis en pacientes recibiendo tal tratamiento. Los principales metabolitos de Linezolid son significativamente retirados por la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos aún son considerablemente altas después de diálisis cuando se compara con aquellas observadas en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal de ligera a moderada. Por lo tanto, debe utilizarse Linezolid con cuidado especial en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos a la diálisis y sólo cuando los beneficios previstos superen el riesgo teórico. No hay datos sobre la experiencia de Linezolid administrada a pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua de ambulatorio (CAPD) o tratamientos alternativos para fallo renal (otros que la hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario ajuste de dosis. Sin embargo, los datos clínicos disponibles se limitan y, por lo tanto, se recomienda que se administre Linezolid en tales pacientes sólo cuando el beneficio previsto supere el riesgo teórico (véase ítem de Características Farmacológicas).

INSTRUCCIONES PARA USO Y MANEJO: Retire el sobre cuando esté listo para usarse. Verifique si hay fuga apretando la bolsa firmemente. Si hubiere cualquier fuga, no utilice la bolsa, porque la esterilidad puede haberse afectada. Toda la solución no utilizada debe desecharse. Administre la solución para perfusión intravenosa en un período de 30 a 120 minutos. **No utilice las bolsas de perfusión intravenosa en conexiones en serie.** No introduzca aditivos en la solución. Si se realice la perfusión de Linezolid concomitantemente a la administración de otro fármaco, cada fármaco debe administrarse separadamente, de acuerdo con las dosis recomendadas y la vía de administración para cada producto. No conecte de nuevo las bolsas parcialmente usadas. La solución para perfusión es compatible con las siguientes soluciones: dextrosa al 5%, cloruro de sodio al 0,9%, Ringer-lactato para inyección (Solución de Hartmann para inyección).

INCOMPATIBILIDAD - No introduzca aditivos en la solución. Si se realiza la perfusión de Linezolid concomitantemente a la administración de otros fármacos, cada fármaco debe administrarse separadamente, de acuerdo con las dosis recomendadas y la vía de administración para cada producto. Del mismo modo, si fuera necesario usar el mismo catéter intravenoso para la perfusión secuencial de varios medicamentos, debe lavarse el catéter antes y después de la administración de Linezolid, con pequeño volumen de solución de perfusión compatible. La solución para

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

perfusión es físicamente compatible con los siguientes compuestos: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, isetionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y sulfametoxazol trimetoprima y químicamente incompatible con la ceftriaxona sódica.

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Estudios Clínicos: las reacciones adversas consideradas relacionadas con el medicamento en estudios clínicos controlados con incidencia $\geq 1\%$ (común) y $< 1\%$ (poco común) fueron:

	Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos	Todas las otras indicaciones
Gastrointestinal	ADULTOS - Común: diarrea y náusea. Poco común: vómito. PEDIÁTRICOS - Común: dolor, calambres y distensión abdominal, diarrea, náusea y vómito.	ADULTOS - Común: diarrea y náusea y vómito. PEDIÁTRICOS - Común: diarrea, náusea, vómito y sangrado gastrointestinal. Poco común: dolor, calambres y distensión abdominal.
Infecciones	ADULTOS - Común: moniliasis vaginal. Poco común: moniliasis oral.	ADULTOS - Común: moniliasis vaginal y moniliasis oral. PEDIÁTRICOS - Poco común: moniliasis oral.
De laboratorio	ADULTOS: pruebas hematológicas y hepáticas anormales. PEDIÁTRICOS: pruebas hematológicas y hepáticas anormales.	ADULTOS: pruebas hematológicas y hepáticas anormales. PEDIÁTRICOS: pruebas hematológicas y hepáticas anormales.
Metabólico y de nutrición		PEDIÁTRICOS - Común: hipopotasemia
Respiratorio	PEDIÁTRICOS - Común: faringitis y tos.	PEDIÁTRICOS - Común: apnea, disnea y neumonía. Poco Común: tos y faringitis.
Sistema Nervioso	ADULTOS - Común: cambio del paladar, dolor de cabeza y mareo. PEDIÁTRICOS - Común: cefalea y fiebre.	ADULTOS - Común: cefalea. Poco común: cambio del paladar y mareo. PEDIÁTRICOS - Común: fiebre. Poco común: cefalea.

Pos-comercialización: Sangre y sistema linfático: anemia reversible, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia;

Ocular: neuropatía óptica, algunas veces desarrollando hacia pérdida de visión, se relató en pacientes tratados con Linezolid.

Estos relatos fueron principalmente en pacientes tratados por períodos más largos que la duración máxima recomendada de 28 días (véase el ítem de Advertencias y Precauciones); Inmunológico: anafilaxia; Endócrino: acidosis láctica (véase el ítem de Advertencias y Precauciones); Nervioso: neuropatía periférica, convulsiones (véase el ítem de Advertencias y Precauciones); Piel: erupción, angioedema, raros relatos de cambios cutáneos con ampolla, tales como aquellos descritos como síndrome de Stevens-Johnson;

Gastrointestinal: decoloración de la lengua y decoloración superficial de los dientes fueron relatadas raramente con el uso de Linezolid. Se retiró la decoloración con limpieza dental profesional (descamación manual) en los casos con resultado conocido.

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica Linezolid a pacientes que presentan hipersensibilidad (alergia) a Linezolid o a cualquier uno de los componentes de la fórmula. Se contraindica también Linezolid a pacientes que estén utilizando cualquier medicamento que sea un inhibidor de las monoaminooxidasas A o B (ej.: fenelzina, isocarboxazida) o hasta dos semanas de uso de cualquier uno de estos medicamentos. A no ser que los pacientes se monitoreen en relación con un potencial aumento de la presión sanguínea, Linezolid no debe administrarse en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tireotoxicosis y/o pacientes utilizando algún de los siguientes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de acción directa o indirecta (ej.: pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstrictores (ej.: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (ej.: dopamina, dobutamina) (véase ítem de Interacciones Medicamentosas). Este medicamento no debe administrarse en pacientes con síndrome del carcinoide y/o pacientes utilizando algún de los siguientes medicamentos: inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor de serotonina 5-HT₁ (triptanos), meperidina o buspirona (véase ítem de Interacciones Medicamentosas), a no ser que los signos y/o síntomas del síndrome serotoninérgica se observen cuidadosamente en los pacientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

GENERALES - Mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) se relató en algunos pacientes recibiendo Linezolid, que puede ser dependiente de la duración de la terapia con Linezolid. Debe considerarse el monitoreo con hemograma completo de pacientes que tengan riesgo aumentado de sangrado, con historial de mielosupresión preexistente, que reciban concomitantemente, medicamentos que puedan disminuir los niveles de hemoglobina, el recuento o la función de las plaquetas o que reciban Linezolid por más de 2 semanas. Se relató la ocurrencia de colitis pseudomembranosa, de grado ligero a riesgo de muerte, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolid. Por esta razón, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano. Se relató diarrea asociada con *Clostridium difficile* con la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolid, que puede variar de diarrea ligera a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos cambia la flora normal del colon permitiendo el crecimiento de *C. difficile*. La *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de diarrea asociada. Hipertoxinas producidas por cepas de *C. difficile* causaron aumento de morbilidad y mortalidad, una vez que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. La diarrea asociada con *C. difficile* debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea seguida del uso de antibióticos. Cuidadoso historial médico es necesario una vez que haya relatos de diarrea asociada con *C. difficile* hasta 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos. El uso de antibióticos puede

LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

ocasionalmente resultar en crecimiento excesivo de organismos no sensibles. Si ocurra una superinfección durante el tratamiento, deben tomarse medidas apropiadas. Neuropatía periférica y óptica se relataron en pacientes tratados con Linezolid, principalmente los tratados por más tiempo que el máximo recomendado (28 días). En los casos de neuropatía óptica que desarrollaron hacia la pérdida de visión los pacientes se trataron por períodos prolongados, por encima de la duración máxima recomendada. Caso surjan síntomas de insuficiencia visual, como cambio en la agudeza visual, visión de colores, visión borrosa o defecto en el campo visual, se recomienda una evaluación oftálmica inmediata. Debe monitorearse la función visual en todos los pacientes que reciben Linezolid por períodos prolongados (3 meses ó más) y en todos los pacientes que relaten nuevos síntomas visuales relacionados con la duración del tratamiento con Linezolid. Caso ocurra neuropatía óptica o periférica la continuidad del tratamiento con Linezolid debe considerarse en relación con riesgos potenciales y los beneficios obtenidos por el proceso terapéutico. Se relató la acidosis láctica con el uso de Linezolid. Pacientes que presentaron náusea o vómito recurrente, acidosis no explicada o bajo nivel de bicarbonato durante el tratamiento con Linezolid deben recibir atención médica inmediata. No se establecieron la seguridad y la eficacia de Linezolid cuando se administra por períodos superiores a 28 días. Hubo raros relatos de convulsiones en pacientes tratados con Linezolid. En la mayoría de los casos, ya había un historial o factores de riesgo de convulsiones. Ocurrieron relatos espontáneos de Síndrome serotoninérgico con la administración concomitante de Linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS). En el caso en que la administración concomitante de agentes serotoninérgicos y Linezolid es clínicamente apropiada, los pacientes deben monitorearse cuidadosamente en relación con los signos y síntomas de Síndrome serotoninérgico, tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si estos signos o síntomas ocurran debe considerarse la discontinuación de un ó ambos medicamentos. Si se interrumpe el agente serotoninérgico, debe observarse los síntomas de la suspensión. En voluntarios saludables, la administración concomitante de rifampicina con Linezolid resultó en una disminución del 21% del C_{max} , y del 32% de la ABC de Linezolid (véase ítem de Interacciones Medicamentosas). Se desconoce el significado clínico de esta interacción. Linezolid no tiene actividad clínica frente los patógenos Gram negativos y no se indica para el tratamiento de infecciones Gram negativas. Se exige terapia Gram-negativa específica caso se confirme o se sospeche de un patógeno Gram-negativo concomitante. Debe usarse este medicamento con cuidado especial en pacientes con alto riesgo de muerte por infecciones sistémicas, tales como aquellas infecciones relacionadas con los catéteres venosos centrales en las unidades de cuidado intensivo. Este medicamento no está aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones de la corriente sanguínea relacionadas con el catéter.



LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

Atención: Este medicamento contiene Dextrosa, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes Diabeticos.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de datos adecuados del uso de Linezolid en mujeres gestantes. Los estudios en animales demostraron efectos en el sistema reproductor. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Así que, no se recomienda el uso de Linezolid durante el embarazo. Cuando su uso se considere necesario, debe juzgarse que el beneficio esperado supere el riesgo potencial, tomando en cuenta la importancia del uso de Linezolid para la madre. Linezolid se transfirió a la leche materna de ratas de laboratorio durante la lactancia. Se desconoce si Linezolid es excretada en la leche humana. Por lo tanto, debe tenerse cautela cuando se administra Linezolid a mujeres lactantes.

Este medicamento está clasificado en la categoría C de riesgo de embarazo, por lo tanto, no debe utilizarse por mujeres embarazadas sin orientación médica.

El efecto de Linezolid sobre la capacidad de conducir u operar máquinas no se evaluó de forma sistemática.

INTERACCIONES

Linezolid no se metaboliza de modo detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) y no induce ni inhibe las actividades de las isoformas de CYP humanas clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por esta razón, no se esperan interacciones medicamentosas inducidas por CYP-450 con Linezolid. Fármacos como warfarina y fenitoína, que son sustratos de CYP2C9, pueden administrarse con Linezolid, sin cambios en el esquema de dosificación. Linezolid es un inhibidor débil, no selectivo y reversible de la monoaminoxidasa (MAO). Por lo tanto, algunos pacientes que reciben Linezolid pueden manifestar aumento ligero y reversible de la respuesta de presión inducida por la pseudoefedrina o fenilpropanolamina. Las dosis iniciales de fármacos adrenérgicos, como la dopamina o agonistas de la dopamina, deben reducirse y ajustarse para que se alcance la respuesta deseada. Relatos espontáneos muy raros de Síndrome serotoninérgica se relataron con la administración concomitante de Linezolid y agentes serotoninérgicos (véase ítem de Advertencias y Precauciones).

Antibióticos: no se observaron interacciones en los estudios de farmacocinética con el aztreonam o la gentamicina. El efecto de rifampicina en la farmacocinética de Linezolid se estudió en dieciséis voluntarios saludables, adultos y de sexo masculino recibiendo Linezolid 600 mg dos veces al día por 2,5 días con o sin rifampicina 600 mg una vez al día por 8 días. La rifampicina disminuyó en media el Cmax y el ABC de Linezolid en el 21% [IC 90%: 15, 27] y el 32% [IC 90%, 27, 37] respectivamente. Se desconocen el mecanismo de esta interacción y su significado clínico (véase el ítem de Advertencias y Precauciones).



LINEZOLID
Solución inyectable 2 mg/mL
REG. ISP N° F-22998

SOBREDOSIS

No se relataron casos de sobredosis. Sin embargo, las siguientes informaciones pueden ser útiles: se recomienda tratamiento de soporte, juntamente con el mantenimiento de la filtración glomerular. Aproximadamente el 30% de una dosis de Linezolid se retira por la hemodiálisis.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco entre 15°C y 30 °C. Proteger de la luz y humedad.

Mantenga la bolsa protegida de la luz dentro del sobre y caja hasta el momento del uso. En estas condiciones la solución es estable por 24 meses a partir de la fecha de fabricación, descrito en el embalaje externo, antes de la abertura de la bolsa. Use inmediatamente después de abrir. Si no se use inmediatamente, en las condiciones recomendadas de almacenamiento, no se aseguran la eficacia y principalmente la seguridad de uso de este medicamento.

El plazo de validez es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el embalaje del producto.

No use medicamento con el plazo de validez caducado. Guárdelo en su envase original.

Linezolid solución inyectable 2 mg/mL es una solución límpida, incolora a amarilla, sin olor, exenta de partículas visibles.

Antes de usar, observe la apariencia del medicamento.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Reg. ISP N° F-22998/16

Fabricado por EUROFARMA LABORATORIOS S.A., Avenida Presidente Castelo Branco, 1385 - Ribeiro Preto – Sao Paulo, Brasil.

Importado por Eurofarma Chile S.A., Camino Melipilla 7073, Cerrillos, Santiago.

Distribuido por Droguería de Eurofarma Chile S.A. Caupolicán 9291. Bodegas E, F y G, Quilicura, Santiago.

Bibliografía:

www.rxlist.com

www.drugs.com

es.wikipedia.org

www.vademecum.es