



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

LINEZOLID

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VIA ORAL Y VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos
Código ATC: J01XX.08

3.1. Farmacodinamia

El linezolid es un antibiótico sintético del grupo de las oxazolidinonas con actividad bacteriostática. Inhibe la síntesis de proteínas en patógenos sensibles al unirse al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S), impidiendo con ello la formación del complejo de iniciación funcional 70S, componente esencial del proceso de translación.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram positivas como: *Enterococcus faecium* (resistentes a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (sensibles y resistentes a oxacilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes*.

No es activo en infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos.

3.2. Farmacocinética

Se absorbe en un 100% en el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones séricas pico en 1-2 horas después de su administración oral. La presencia de alimentos retarda ligeramente su absorción pero no su magnitud, por lo cual puede ser administrado sin problema con las comidas.

Se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (volumen de distribución en el estado estable: 40-50 L) y se une a proteínas plasmáticas en un 31%. En animales de experimentación se excreta en leche materna, pero se desconoce si sucede lo mismo en humanos.

Es parcialmente biotransformado por oxidación en metabolitos inactivos que se excretan en un 50% por la orina (junto a un 30% de linezolid inalterado) y





menos de un 10% por las heces. El metabolismo parece ser independiente del sistema microsomal P-450. Exhibe una vida media de eliminación de 5-7 horas.

Los parámetros farmacocinéticos no varían con la edad de los pacientes, ni en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales de experimentación (ratas y perros) con niveles de exposición de linezolid comparables a los observados en humanos revelaron mielosupresión (hematopoyesis medular y extramedular reducidas) y degeneración axonal, del nervio ciático y del nervio óptico.

En los estudios de reproducción en ratas con niveles de exposición aproximadamente iguales a los que se alcanzan en humanos el linezolid generó alteraciones en la espermatogénesis que condujeron a una disminución de la fertilidad y de la actividad reproductora de los machos. También se observó hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales del epidídimo. En las ratas hembras con dosis inferiores a sus equivalentes en humanos se registró toxicidad fetal manifestada por una disminución del peso corporal fetal, reducción en la osificación de las esternonas, retrasos de la maduración y muerte post-natal. Con dosis superiores hubo toxicidad embrionaria (pérdidas post-implantación). Sin embargo, en ninguna de las especies sometidas a estudio se evidenció teratogénesis.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico del linezolid. Los ensayos de mutagenicidad resultaron negativos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al linezolid.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis usual

Las dosis por vía oral e IV son las mismas. La duración de la terapia y vía de administración dependerán del sitio de la infección, de su severidad y de la respuesta clínica del paciente. Por lo general se recomienda tratamiento continuo por 10-14 días. Sólo en infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina se recomienda administrar por 14-28 días. No se ha





establecido la seguridad y eficacia del linezolid en tratamientos con duración superior a 28 días.

- Niños mayores de 12 años y adultos: 400-600 mg cada 12 horas.
- Niños menores de 12 años: 10 mg/kg cada 8 horas.

La dosis en neonatos con menos de 7 días (incluyendo prematuros con menos de 34 semanas de gestación) es de 10 mg/kg cada 12 horas. Si la respuesta clínica resulta inadecuada, la frecuencia de administración será cada 8 horas. Una vez cumplidos 7 días de nacidos, la frecuencia en todos será cada 8 horas.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis usuales establecidas. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

- **Insuficiencia renal:** No se requieren ajustes de dosificación
- **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia leve a moderada no son necesarios ajustes de dosificación. No se ha estudiado la cinética en pacientes con insuficiencia grave.
- **Ancianos:** No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

- **Tabletas o comprimidos recubiertos:** Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.
- **Granulado o polvo para suspensión oral:** Reconstituir con agua y comenzar a usar de inmediato. La estabilidad de la formulación luego de reconstituida será la que señale el fabricante en el prospecto del producto. Administrar por vía oral con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento. Antes de usar, invertir suavemente el frasco varias veces para homogeneizar la suspensión. No agitar.





- Solución para infusión IV (bolsa para infusión IV de 300 ml): Administrar por vía IV durante un periodo de 30 a 120 minutos. No requiere dilución. Dado que el linezolid ha demostrado ser incompatible con anfotericina B, ceftriaxona, clorpromazina, diazepam, eritromicina, fenitoína y trimetoprim-sulfametoxazol, se debe evitar su administración conjunta con tales fármacos, así como su coincidencia en el sitio Y de la inyección.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

- Frecuentes: Disminución de hemoglobina, hematocrito y hemáties.
- Poco frecuentes: Leucopenia; neutropenia; trombocitopenia; eosinofilia.
- Frecuencia no conocida: Mielosupresión; pancitopenia; anemia; anemia sideroblástica.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: Diarrea; náuseas; vómitos; alteraciones del gusto; candidiasis oral.
- Poco frecuentes: Dolor abdominal; boca seca; estomatitis; glositis; cambios de color de la lengua; dispepsia; gastritis; estreñimiento; heces blandas; pancreatitis.
- Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa; cambio de color de los dientes.

Trastornos hepato-biliares

- Frecuentes: Pruebas de función hepática alteradas.
- Poco frecuentes: Aumentos de bilirrubina total.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Frecuentes: Alteración de los valores de LDH, creatinquinasa, lipasa, amilasa, glicemia no basal, proteínas totales, albúmina, sodio, calcio, potasio, cloruro y bicarbonato.
- Frecuencia no conocida: Acidosis láctica.





Trastornos renales y urinarios

- Frecuentes: Aumento del nitrógeno uréico sanguíneo.
- Poco frecuentes: Poliuria; aumento de la creatinina sérica.
- Raras: Insuficiencia renal; disuria.

Trastornos cardiovasculares

- Poco frecuentes: Hipertensión; flebitis; tromboflebitis.
- Raras: Taquicardia; ataque isquémico transitorio.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: Cefalea.
- Poco frecuentes: Mareos; insomnio; hipostesia; parestesia.
- Frecuencia no conocida: Síndrome serotoninérgico; convulsiones; neuropatía periférica.

Trastornos músculo-esqueléticos

- Raras: Calambres musculares.
- Frecuencia no conocida: Dolor de espalda.

Trastornos del oído y laberinto

- Poco frecuentes: Acufenos; vértigo.

Trastornos oculares

- Poco frecuentes: Visión borrosa.
- Frecuencia no conocida: Neuropatía óptica; neuritis óptica; pérdida de visión; cambios en la agudeza visual; cambios en la visión del color; alteraciones del campo visual.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Frecuentes: Candidiasis vaginal.
- Poco frecuentes: Vaginitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: Urticaria; dermatitis; diaforesis; prurito; erupción.
- Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; angioedema; alopecia.

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuencia no conocida: Anafilaxia.





Trastornos generales

- Poco frecuentes: Escalofríos; fatiga; fiebre; dolor en el sitio de inyección; sed; infección micótica.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

- Dado que el linezolid es un inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (MAO), su co-administración con agentes adrenérgicos (como epinefrina, norepinefrina o pseudoefedrina) o dopaminérgicos (como dopamina; levodopa, pramipexol, bromocriptina o dobutamina) puede generar un efecto vasopresor importante y, consecuentemente, elevación de la presión arterial. Lo mismo aplica para alimentos ricos en tiramina (como quesos madurados, embutidos, aguacate, nueces, chocolate, plátanos, productos a base de soya, cerveza y vino tinto, entre otros) y agonista beta-2 adrenérgicos (como salbutamol y similares).
- Así mismo, por su efecto MAO el linezolid puede generar aumentos de serotonina en el espacio sináptico y ello ser potenciado por antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (como citalopram, fluoxetina, paroxetina o sertralina) u otros agentes con actividad MAO (como fenelzina, isocarboxazida o selegilina), dando lugar a la aparición de un síndrome serotoninérgico. Igual consideración es válida para los agonistas de los receptores 5-HT (como sumatriptán y similares), antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina y similares), meperidina y buspirona.
- Un estudio de farmacocinética del linezolid en voluntarios adultos reveló que la co-administración de rifampicina disminuyó la concentración plasmática máxima de linezolid en un 21% y la cantidad total absorbida en un 32%. Se desconoce el mecanismo de la interacción y su relevancia clínica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han reportado.





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

- Linezolid no es activo en infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos. Por lo tanto, si se sospecha o se tiene la certeza de un patógeno Gram-negativo concomitante se debe iniciar un tratamiento específico para el mismo, diferente al linezolid.
- El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.
- En pacientes tratados con linezolid se han reportado casos de mielosupresión con manifestaciones de anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Por ello, se recomienda realizar semanalmente una hematología completa, en especial cuando la terapia supera los 14 días y en pacientes con discrasias sanguíneas previas o que reciban tratamiento concomitante con agentes potencialmente mielosupresores. Si durante la terapia con linezolid se produce mielosupresión, se debe suspender su administración.
- Dado que con el uso de antibióticos en general se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile*, se debe considerar dicha posibilidad con el linezolid ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Los pacientes ambulatorios deben ser informados de este riesgo e instruidos a notificar de inmediato al médico si ello ocurre. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe discontinuar el tratamiento y establecer las medidas clínicas apropiadas.
- Se debe instruir a los pacientes ambulatorios a suspender de inmediato el tratamiento y buscar asistencia médica en caso de manifestación repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre, por la posibilidad de una infección causada por *Clostridium difficile*.
- En pacientes que reciben linezolid se han descrito neuropatías periféricas y neuropatía óptica que en ocasiones pueden progresar hasta pérdida de la visión. Aunque la mayoría de las veces la incidencia estuvo asociada a tratamientos con duración superior a la máxima recomendada (28 días), también se ha reportado con terapias cortas e, inclusive, en niños. Por lo tanto, se debe evaluar con frecuencia la función visual en todo paciente que





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

- reciba tratamiento prolongado (>28 días) con linezolid, así como en aquellos que, independientemente de la duración de la terapia, presente alguna manifestación adversa que haga sospechar una neuropatía óptica. En tales casos, la suspensión o no del tratamiento dependerá de la consideración del balance riesgo / beneficio.
- Se debe advertir a los pacientes la importancia de comunicar si durante el uso del producto se presenta algún síntoma de alteración visual, como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual.
- Debido a que en algunos pacientes tratados con linezolid se han notificado casos de acidosis láctica, se recomienda prestar atención durante la terapia a la aparición de náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación. En caso de confirmarse una acidosis se deben establecer las medidas clínicas pertinentes y valorar los beneficios de la continuación del tratamiento frente a los riesgos potenciales.
- Se han reportado convulsiones en algunos pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos existía un historial previo de convulsiones o la presencia de factores de riesgo para las mismas. Se recomienda usar con precaución en pacientes epilépticos o con antecedentes convulsivos.
- A menos que exista una cuidadosa vigilancia ante posibles aumentos de la presión arterial, el linezolid no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis o sometidos a tratamiento con agentes adrenérgicos o dopaminérgicos.
- Se debe usar con precaución en pacientes con hipertensión arterial y/o con insuficiencia renal grave.
- Dado que los ancianos son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardiovasculares, renales y/o hepáticas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos extremar las precauciones al usar linezolid.
- Se debe advertir a los pacientes ambulatorios la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.





8.2. Embarazo

En ensayos experimentales con linezolid se ha evidenciado daño fetal y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por ello, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable. **TEXTO DE PROSPECTO:** No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el linezolid se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad demostrada a las penicilinas o a otros antibióticos betalactámicos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con linezolid. Luego de una sobredosis aguda cabe esperar en principio, aunque con mayor intensidad, las mismas reacciones adversas asociadas a su empleo terapéutico, principalmente las que ocurren a nivel del sistema nervioso central y gastrointestinal.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguidas de tratamiento sintomático y de soporte, con énfasis en la preservación del filtrado glomerular. El fármaco puede ser removido en un 30% por hemodiálisis.





TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA (para las presentaciones de uso por vía oral)

Vía de administración: Oral.

Indicaciones y Posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

- Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.
- Durante el tratamiento debe evitarse el consumo excesivo de quesos madurados, embutidos, aguacate, nueces, chocolate, plátanos, productos a base de soya, cerveza y vino tinto.
- Suspenda el tratamiento e informe inmediatamente al médico si se presentan trastornos visuales o diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre.
- El uso prolongado e indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.
- No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA Y RÉCIPE ARCHIVADO

TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA (para las presentaciones de administración IV)

USO HOSPITALARIO

Vía de administración: Intravenosa

Indicaciones y posología: A juicio del facultativo

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA Y RÉCIPE ARCHIVADO

