LINEZOLIDA 2 mg/mL

QUIMFA®

Venta Bajo Receta Solución Inyectable

V.A.: Intravenosa

FORMULA:

Cada mL contiene:

Linezolida (DCB 05328)…….......................................................................................…2 mg.

Excipientes ..................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antibiótico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Acción Farmacológica

Propiedades farmacodinámicas - Linezolida es un agente antibacteriano sintético perteneciente a la nueva clase de

antibióticos, las oxazolidinonas, con actividad in vitro contra bacterias Gram-positivas aerobias, algunos microorganismos

Gram-negativos y anaeróbicas. La Linezolida inhibe selectivamente la síntesis de proteína bacteriana a través de un

mecanismo de acción único. La Linezolida se une a los sitios de ribosoma bacteriano (23S de subunidad 50S) y previene la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, esencial para el proceso de transcripción.

Susceptibilidad: Sólo los microorganismos relevantes a las indicaciones clínicas se presentan a continuación:

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

El efecto post-antibiótico in vitro (EPA) de Linezolida para S. aureus fue de aproximadamente 2 horas.

Evaluación de Parámetros

Los siguientes valores de MIC separan las cepas sensibles de las cepas aisladas no sensibles:

a- La ausencia actual de datos sobre cepas resistentes impide definiciones de otras categorías en la categoría “susceptible”. Las cepas con resultados de categoría “no susceptible” deben nuevamente ser probados y si se confirman los resultados, que deben ser enviados a un laboratorio de referencia para la prueba adicional.

b- Las normas de interpretación de S. pneumoniae y Streptococcus spp. (Excepto S pneumoniae) Son aplicables sólo a las pruebas realizadas utilizando microdilución cation ajustado con medio Mueller-Hinton con 2 a 5% de sangre lisada de caballo sembrado directamente con una suspensión de colonia y se incubó a 35 °C durante 20 a 24 horas.

c- Las normas de la interpretación de los diámetros de la zona sólo se aplican a las pruebas realizadas utilizando agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre defibrinado de ovejas sembrado directamente con una suspensión de colonia y se incubó durante 5% de CO2 a 35 °C durante 20 a 24 horas.

Los estudios utilizados para definir los parámetros de la evaluación anteriormente eran los métodos de microdilución estandarizado y NCCLS (Comité Nacional de la difusión para Normas en Laboratorio Clínico de Estados Unidos).

Farmacocinética:

Absorción: Linezolida se absorbe rápida y exclusivamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen dentro de las 2 horas después de la administración y la biodisponibilidad oral absoluta (equivalencia de los niveles séricos alcanzados con dosis orales e IV) es completa (aproximadamente 100%). La absorción de la suspensión oral es similar a la conseguida con los comprimidos revestidos y no es afectada significativamente por los alimentos. La Cmáx y Cmin (media y desviación estándar) de Linezolida en plasma en estado de equilibrio se determinaron a los 15,1 (2,5) mg/L y 3,68 (2,68) mg/L, respectivamente, después de administrar por vía intravenosa 600 mg cada 12 horas. En otro estudio con una dosis oral de 600 mg cada 12 horas, Cmax y Cmin se determinaron como 21,2 (5,8) mg/L y 6, 15 (2,94) mg/L, respectivamente, en el equilibrio. Las condiciones de estado de equilibrio se lograron en el segundo día de tratamiento. Distribución: El volumen de distribución en estado estacionario es, en promedio, de 40 a 50 litros en adultos sanos y se aproxima al volumen de agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 31% y no es dependiente de la concentración en plasma. Concentraciones de Linezolida fueron determinados en varios estudios fluidos con números limitados de voluntarios después de una dosificación múltiple. Las porciones de Linezolida en la saliva y el sudor respecto al plasma fue 1,2: 1,0 y 0,15: 1,0, respectivamente. Las mismas porciones de secreción liquida del revestimiento epitelial y para las células alveolares del pulmón, cuando se midió en el estado de máxima concentración de equilibrio dinámico, eran 4,5: 1, 0 y 0,15: 1,0, respectivamente. Informaciones sobre la farmacocinética en pacientes pediátricos con derivación ventricular mostraron concentraciones variables de Linezolida en el líquido cerebroespinal luego de dosis única y múltiple de Linezolida. Las concentraciones terapéuticas no se alcanzaron o no se mantuvieron en el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, el uso de Linezolida para el tratamiento empírico en infecciones del sistema nervioso en pacientes pediátricos no son recomendados.

Metabolismo: La oxidación metabólica del anillo de morfolina se traduce principalmente en dos derivados inactivos de ácido carboxílico de anillo abierto. El ácido aminoetoxiacético metabolito (PNU-142300) es menos abundante.

El metabolito hidroxietilglicina (PNU-142586) es el metabolito humano predominante y forma por un proceso no enzimático. Fueron caracterizados otros metabolitos inactivos en menor proporción.

Eliminación: En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada, la Linezolida se excreta en la orina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) y como PNU-142300 (10%), en estado estacionario. No hay cambio en la concentración del fármaco que se encuentra en las heces, mientras que aproximadamente el 6% y 3% de cada dosis es excretada como PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La vida media de eliminación es de un promedio de cinco a siete horas. La depuración no renal representa alrededor de 65% del total de depuración total de Linezolida.

Se observa un pequeño grado de no linealidad en la depuración con el aumento de dosis de Linezolida. Esto parece ser debido a la eliminación renal y no renal en presencia de menores concentraciones más elevadas de Linezolida. Sin embargo , la diferencia en la depuración es pequeño y, aparentemente, no se refleja en la vida media de eliminación.

Población especial - La Cmax y el volumen de distribución (Vss) de la Linezolida son similares independientemente de la edad en los pacientes pediátricos. Por ello, la depuración de Linezolida varía según la edad.

Con excepción de los recién nacidos de menos de una semana de edad, la depuración es más rápido en los grupos de pacientes mas jóvenes, entre 1 semana y 11 años, resultando un área bajo la curva (AUC) y media vida más pequeño que los adultos. La depuración de Linezolida disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad de los pacientes pediátricos y pacientes adolescentes, el valor promedio de la depuración se aproxima a los observados en los adultos. Recién nacidos, niños y adolescentes - En los recién nacidos de hasta 1 semana, la depuración sistémica de Linezolida (basado en el peso corporal) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por lo tanto, los recién nacidos que recibieron dosis de 10 mg/kg cada 8 horas han aumentado la exposición sistémica en el primer día después del nacimiento.

Sin embargo, no se espera acumulación excesiva con esta dosis durante la primera semana 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 ha dado lugar a una exposición similar obtenida en adultos que recibieron 600 mg cada 12 horas.

Los niños y adolescentes (18 años de edad) en adolescentes (12-17 años), la farmacocinética de Linezolida fue similar a la de los adultos después de una dosis de 600 mg. Por lo tanto, adolescentes que recibiendo 600 mg cada 12 horas presentan exposición similar observado en adultos que recibieron la misma dosis.

Adultos - La farmacocinética de Linezolida no es significativamente diferente en pacientes de 65 años o más.

Mujeres - Las mujeres tienen un volumen de distribución un poco menor que los hombres y la depuración promedio disminuye alrededor del 20% cuando se corrige para el peso corporal. Las concentraciones plasmáticas son un poco más elevadas en las mujeres y esto se puede atribuir, en parte, a las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, como la vida media de Linezolida no es significativamente diferente a hombres y mujeres, no se espera que las concentraciones plasmáticas en mujeres aumente sustancialmente por encima de los valores conocidos tolerados y, por lo tanto, no son necesarios ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal - Después de una dosis única de 600 mg, se produjo un aumento de 7 a 8 veces la exposición a los dos principales metabolitos de Linezolida en plasma de pacientes con insuficiencia renal severa (por ej.: Depuración de creatinina <30 mL/min). Sin embargo, no hubo un aumento en el AUC de fármaco original.

Aunque haya eliminación de los principales metabolitos de Linezolida por hemodiálisis, los niveles plasmáticos de los metabolitos después de una dosis única de 600 mg fueron significativamente altos luego de la diálisis que los pacientes observados con función renal normal o leve a moderada e insuficiencia renal. En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de ellos estaban bajo hemodiálisis periódica, las concentraciones plasmáticas máximas de los dos principales metabolitos después de varios días de tratamiento fue de aproximadamente 10 veces las concentraciones que se observaron en pacientes con función renal normal. El pico del nivel plasmático de Linezolida no se ve afectado. La importancia clínica de los resultados no fueron establecidos, así como el límite de seguridad (ver Posología).

No hay necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, pues la depuración renal es independiente de la depuración de creatinina.

Sin embargo, se eliminó aproximadamente el 30% el nivel de Linezolida en suero durante la sesión de diálisis. Así, la Linezolida se debe administrar preferentemente después de la diálisis.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Linezolida está indicado en infecciones de tratamiento presuntas o comprobadamente causadas por bacterias sensibles. (ver Acción Farmacológica). Entre ellos destacamos las infecciones bacterianas asociadas con bacteremia concurrente, por ejemplo: 1) En la neumonía adquirida por infección intrahospitalaria (incluidos los relacionados con ventilación mecánica) o comunitario; 2) Las infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (incluyendo pie diabético sin osteomielitis concomitante) y no complicada; 3) Infecciones por ENTEROCOCCUS FAECIUM, incluyendo las causadas por cepas de Enterococcus faecium y Enterococcus faecalis resistentes a la Vancomicina. Linezolida es solamente activo contra las bacterias Gram-positivas.

La Linezolida no tiene actividad frente a patógenos Gram-negativos. Se requiere una terapia específica Gran-negativa si es confirmada o se sospecha de un patógeno negativo concomitante. (ver Precauciones y Advertencias, Acción Farmacológica).

ENSAYOS CLÍNICOS

ADULTOS

Infecciones por Enterococcus resistentes a Vancomicina: Pacientes adultos con infección por Enterococcus resistentes a la Vancomicina documentado o sospechado se inscribieron en un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego comparando Linezolida de dosis alta (600 mg) y una dosis baja de (200 mg) administrada cada 12 horas (c/12 hs) por vía intravenosa (IV). Las tasas de curación para la población ITT con la infección por Enterococcus resistentes a la Vancomicina glicina documentado al inicio del estudio se presentan en la Tabla l por origen de infección. La tasa de curación fue mayor en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis baja, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 1. Las tasas de curación en la prueba de curación para los pacientes adultos con infecciones ITT Enterococcus resistentes a la Vancomicina documentados al inicio del estudio.

\* Incluye origen de infección, como absceso hepático, septicemia biliar, la vesícula biliar necrótica, absceso pericólico, pancreatitis y la infección relacionada con el catéter.

Neumonía nosocomial: Pacientes adultos con neumonía nosocomial clínica y radiológicamente documentada fueron inscritos en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Los pacientes fueron tratados por 7 a 21 días. Un grupo recibió 600 mg c/12 hs en inyección intravenosa de Linezolida, y el otro grupo recibió 1 g c/12 hs de Vancomicina intravenosa. Ambos grupos recibieron Aztreonam concomitante (1 a 2 g por vía intravenosa cada 8 horas), que se podría continuar si está clínicamente indicado.

Las tasas de curación en los pacientes fueron clínicamente evaluables, para los tratados con Linezolida fueron 57% y 60% para los tratados con Vancomicina. La tasa de curación en pacientes clínicamente evaluados con neumonía asociada a la ventilación fueron 47%, los tratados con Linezolida y 40% para los tratados con Vancomicina. Un análisis con intención de tratar modificada (MITT) de 94 pacientes tratados con Linezolida y 83 tratados con Vancomicina incluye personas que tuvieron un agente patógeno único antes del tratamiento. Las tasas de curación en el análisis fueron MITT 57% en pacientes tratados con Linezolida y de 46% en pacientes tratados con Vancomicina. Las tasas de cura por patógenos para los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Las tasas de curación en la prueba de visita de la curación para pacientes adultos microbiológicamente evaluables con neumonía nosocomial

Otro estudio ha proporcionado conocimientos adicionales sobre el uso de Linezolida en el tratamiento de las infecciones por Staphylococcus aureus resistente a la Meticilina (SARM).

Este fue un estudio aleatorio de etiqueta abierta en pacientes adultos hospitalizados con infección por MRSA documentada o sospechada. Un grupo de pacientes recibió la inyección de 600 mg cada 12 horas de Linezolida IV seguido de tabletas con 600 mg c/2 hs de Linezolida. El otro grupo de pacientes recibió 1g c/2 hs de Vancomicina IV.

Ambos grupos fueron tratados durante 7 a 28 días y podrían recibir Aztreonam o Gentamicina concomitante si está clínicamente indicado. Las tasas de curación en pacientes microbiológicamente evaluables debido a la infección por SARM en la estructura de la piel o dérmica fueron 26/33 (79%) en los pacientes tratados con Linezolida y 24/33 (73%) para pacientes tratados con Vancomicina.

Pacientes Pediátricos

Infecciones debido a organismos Gram-positivos: Un estudio de seguridad y eficacia proporcionó conocimientos sobre el uso de Linezolida en pacientes pediátricos para neumonía nosocomial, para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y la estructura dérmica, bacteremia relacionada con el catéter, bacteremia no identificada y otras infecciones debido a la bacteria patógena Gram-positivos, incluyendo Staphylococcus aureus resistente a la Meticilina y Enterococcus faecium susceptibles y resistentes a la Vancomicina. Los pacientes pediátricos recién nacidos hasta los 11 años de edad con infecciones causadas por microorganismos Gram-positivos documentados o sospechados se han inscripto en un ensayo aleatorio, abierto, comparador- controlado. Un grupo de pacientes recibió inyecciones de 10 mg de Linezolida/kg IV cada 8 horas (c/8 hs) seguido de Linezolida 10 mg/kg cada 8 horas de suspensión oral. Un segundo grupo recibió de 10 a 15 mg/kg de Vancomicina IV cada 6 a 24 horas, dependiendo de la edad y funcionamiento renal. Pacientes de infección VRE que habían confirmado fueron colocados en un tercer brazo de estudio y recibidos 10 mg/kg cada 8 horas de Linezolida IV y/o por vía oral. Todos los pacientes fueron tratados durante un total de 10 a 28 días y podrían recibir antibióticos Gram negativas concurrentes clínicamente indicado.

Pacientes con intención de tratar (ITT), había 206 pacientes asignados al azar para el tratamiento con Linezolida y 102 pacientes asignados al azar para el tratamiento con Vancomicina. Ciento diecisiete (57%) de los pacientes tratados con Linezolida y 55 (54%) con Vancomicina fueron clínicamente evaluables. Las tasas de curación en pacientes con ITT era de 81% asignados al azar a la Linezolida y 83% pacientes asignados al azar a la Vancomicina (intervalo de confianza del 95% de la diferencia del tratamiento fue, -13%, 8%). Las tasas de cura en pacientes clinicamente evaluables fue de 91% en pacientes tratados con Linezolida y 91% en los pacientes tratados con Vancomicina (IC 95%; -11%, 11%). Los pacientes con intención de tratamiento modificado (MITT) incluyó pacientes ITT, al inicio del estudio, tenían un elemento patológico Gram-positivos aislados en el lugar de la infección o en la sangre. Las tasas de curación para los pacientes MITT fueron 80% en pacientes asignados al azar a la Linezolida y 90% en pacientes asignados al azar a la Vancomicina (IC de 95%; -23%, 3%). Las tasas de curación para los pacientes ITT, MITT y pacientes clinicamente evaluables se muestran en la Tabla 4. Después de que el estudio fueron completados, 13 pacientes adicionales que van de 4 días a 16 años de edad se inscribieron en una extensión abierta del brazo VRE del estudio. La tabla 5 proporciona los datos de cura clínica por patógenos para pacientes microbiológicamente evaluables, incluidos los pacientes microbiológicamente evaluables con Enterococcus faecium resistentes a Vancomicina en la extensión del estudio.

Tabla 4. Las tasas de curación en la prueba de la visita para los pacientes pediátricos con intención de tratar, intención de trata modificada y clínicamente evaluables a través de diagnóstico al inicio del estudio.

Pacientes MITT - ITT con un elemento patológico Gram-positivo aislado en el inicio de estudio

Tabla 5. Tasa de curación en la prueba de la visita de curación para los pacientes pediátricos microbiológicamente evaluables con infecciones debido a gram-positivas patógenos

\* Incluye 7 pacientes inscritos en la extensión abierta de este estudio

Estudio clínico de infecciones gram-positivas en la corriente sanguinea en relación con el catéter - Un estudio clínico, abierto, aleatorizado, se llevó a cabo en pacientes adultos con infecciones sistémicas relacionadas con el catéter causadas por patógenos Gram-positivas que comparan Linezolida (600 mg cada 12 horas IV/oral), con Vancomicina 1 g IV cada 12 horas o Oxacilina 2 g IV cada 6 horas/Dicloxacilina 500 mg por vía oral cada 6 horas con duración del tratamiento de 7-28 días. La mortalidad en este estudio fue 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para la comparación y Linezolida, respectivamente. Basándose en estos resultados de regresión logística, la razón estimada es de 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Como no se ha establecido la causalidad, el desequilibrio observado ocurrió principalmente en los pacientes tratados con Linezolida que presentaban en el pre-tratamiento patógenos Gram-negativo, mezcla de patógenos Gram-positivos y Gram-negativos o ningún patógeno. Los pacientes asignados al azar a la Linezolida que sólo tenía la infección Gram-positivos en el pre-tratamiento, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia Gram-positivos mostró una tasa de supervivencia similares al 30% del comparador.

por patógenos Gram-positivas que comparan Linezolida (600 mg cada 12 horas IV/oral), con Vancomicina 1 g IV cada 12 horas o Oxacilina 2 g IV cada 6 horas/Dicloxacilina 500 mg por vía oral cada 6 horas con duración del tratamiento de 7-28 días. La mortalidad en este estudio fue 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para la comparación y Linezolida, respectivamente. Basándose en estos resultados de regresión logística, la razón estimada es de 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Como no se ha establecido la causalidad, el desequilibrio observado ocurrió principalmente en los pacientes tratados con Linezolida que presentaban en el pre-tratamiento patógenos Gram-negativo, mezcla de patógenos Gram-positivos y Gram-negativos o ningún patógeno. Los pacientes asignados al azar a la Linezolida que sólo tenía la infección Gram-positivos en el pre-tratamiento, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia Gram-positivos mostró una tasa de supervivencia similares al 30% del comparador.

De acuerdo con los patógenos designados.

Recién nacidos <7 días: La mayoría de los nacidos prematuros <7 días de edad (edad gestacional <34 semanas) tienen valores más bajos de depuración sistémica de Linezolida y los mayores valores de AUC que muchos recién nacidos y lactantes a término de edades superiores. El tratamiento para estos niños debe comenzar a una dosis de 10 mg/kg cada 12 horas. Uno debe considerar el uso de una dosis de 10 mg/kg cada 8 horas en neonatos con una respuesta clínica inadecuada. Todos los recién nacidos deben recibir 10 mg/kg cada 8 horas de 7 días de edad.

Pacientes ancianos y pacientes de sexo femenino: No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajuste posológico (ver Acción Farmacológica).

Pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej.:. CL CR <30 mLmin.): No es necesario ajustar la dosis. Debido a la importancia clínica desconocida de exposiciones altas (hasta 10 veces) los dos principales metabólitos de Linezolida en pacientes con insuficiencia renal grave, la Linezolida se debe utilizar con precaución en estos pacientes y sólo cuando los beneficios esperados superan los riesgos teóricos. A partir de unos 30% de dosis de Linezolida se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, la Linezolida debe administrarse después de la sesión de diálisis en pacientes que reciben este tratamiento.

Los principales metabolitos de Linezolida se eliminan significativamente hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos son todavía considerablemente alta después de la diálisis. Aquella comparación se observó en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada. Por lo tanto, Linezolida debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal grave, diálisis y sólo cuando los beneficios esperados superan el riesgo teórico. No hay datos de la experiencia sobre la Linezolida administrada a los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (que no sea hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, los datos clínicos son limitados y por lo tanto, se recomienda que la Linezolida sea administrada solamente a estos pacientes cuando los beneficios esperados superan el riesgo teórico (ver Acción Farmacológica).

Instrucciones de uso y manipulación

Abrir:

Retire el papel de embalaje cuando esté listo para ser utilizado. Compruebe si hay fugas comprimiendo firmemente el envase primario.

Si se observa fugas de la solución, deseche el embalaje. Su esterilidad puede verse comprometida.

Sostenga la cubierta protectora con las dos manos, romperlo, y retire la bolsa que contiene la solución.

Toda solución no utilizada debe ser desechada.

Preparación para la administración:

1- Hacer la asepsia del envase usando el alcohol primario 70%.

2- Suspender el paquete en el gancho de suspensión.

3- Conecte el equipo de infusión de la solución. Consulte las instrucciones de uso equipo.

4- Gestionar el goteo de solución de continuar, según prescripción médica.

Retire el papel de embalaje cuando esté listo para ser utilizado. Compruebe si hay fugas apretando la bolsa con firmeza. Si hay fugas, No utilizar la bolsa porque la esterilidad puede haber sido afectada. Toda solución no utilizada debe ser desechada.

Administrar la solución inyectable en un período de 30 a 120 minutos. No utilice bolsas de infusión intravenosa en conexiones de serie. No vuelva a conectar bolsas parcialmente usadas. La solución inyectable es compatible con las siguientes soluciones: Dextrosa al 5%, Cloruro de Sodio al 0,9%, Ringer Lactato para inyección (Solución Hartmann para inyección).

Incompatibilidad - No introduzca aditivos en la solución si la infusión de Linezolida es realizada concomitantemente con la administración de otras drogas, cada fármaco se debe administrar por separado de conformidad con las dosis recomendadas y la vía de administración para cada producto. Del mismo modo, si es necesario utilizar el mismo catéter intravenoso para la infusión secuencial de varios medicamentos, el catéter debe ser enjuagado antes y después de la administración de Linezolida con un pequeño volumen de una solución Infusión compatible.

La solución inyectable es físicamente incompatible con los siguientes compuestos: Anfotericina B, Clorhidrato de Clorpromazina, Diazepam, Isetionato de Pentamidina, Lactobionato de Eritromicina, Fenitoína Sódica y Sulfametoxazol/ Trimetoprim y químicamente incompatible con Ceftriaxona Sódica.

CONTRAINDICACIONES:

La Linezolida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la Linezolida o cualquiera de los componentes de la fórmula. También está contraindicado a los pacientes que estén tomando cualquier fármaco que sea un inhibidor de la monoaminooxidasa A o B (por ejemplo: Fenelzina, Isocarboxazida) o incluso dos semanas de uso de cualquiera de estos medicamentos. A menos que los pacientes sean monitoreados por un posible aumento de la presión arterial, la Linezolida no debe administrarse en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis y/o pacientes que utilicen cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos: Agentes simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (por ejemplo, Pseudoefedrina, Fenilpropanolamina), agentes vasopresores (por ejemplo: Epinefrina, Norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, Dopamina, Dobutamina) (ver Interacciones con Alimentos y Medicamentos).

La Linezolida no debe administrarse en pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes que utilicen cualquiera de los siguientes medicamentos: Inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, los agonistas de los receptores de serotonina 5-HT1 (triptanos), Meperidina o Buspirona (ver Interacciones con Alimentos y Medicamentos) a menos que los signos y/o síntomas del síndrome serotoninérgico sean cuidadosamente observados en los pacientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

General - Mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) se informó en algunos pacientes que reciben Linezolida, que pueden ser dependientes de la duración de la terapia con Linezolida. Deberían considerar la vigilancia con hemograma completo de los pacientes que han aumentado el riesgo de sangrado, una historia de la preexistente mielosupresión, recibiendo medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas o función o que reciben Linezolida para más de 2 semanas. Informó la aparición de colitis pseudomembranosa, riesgo leve de muerte, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolida. Por esta razón, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano. Se informó de diarrea asociada a Clostridium difficile con la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolida, puede ir desde una diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon permitiendo el crecimiento de C. difficile A. C. difficile producen toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo asociado diarrea. Hipertoxinas producidas por cepas de C. difficile causando morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarios a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La diarrea asociada a C. difficile se debe considerar en todos los pacientes con diarrea a continuación, el uso de antibióticos. Historia clínica cuidadosa es necesaria ya que no ha habido informes de la diarrea asociada a C. difficile hasta 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos. El uso de antibióticos puede ocasionalmente causar un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas. La neuropatía periférica y óptica fueron reportados en pacientes tratados con Linezolida, especialmente aquellos tratados más largo que el máximo recomendado (28 días). En los casos de neuropatía óptica que progresaron a la pérdida de visión de los pacientes fueron tratados durante períodos prolongados por encima de la duración máxima recomendada. Si los síntomas de la deficiencia visual, tales como cambios en la agudeza visual, la visión del color, visión borrosa, o defecto del campo visual, se recomienda una evaluación oftalmológica inmediata. La función visual debe controlarse en todos los pacientes que reciben Linezolida durante periodos prolongados (3 meses o más) y todos los pacientes que informaron nuevos síntomas visuales relacionados con la duración del tratamiento con Linezolida. En caso de continuar el tratamiento con neuropatía óptica o periférica con Linezolida se deben considerar los riesgos potenciales y los beneficios obtenidos por el proceso terapéutico. La acidosis láctica se ha reportado con el uso de Linezolida. Los pacientes con náuseas o vómitos recurrente, acidosis inexplicada, o un bajo nivel de bicarbonato durante el tratamiento con Linezolida deberían recibir atención médica inmediata. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Linezolida cuando se administra por períodos superiores a 28 días. Ha habido pocos informes de convulsiones en pacientes tratados con Linezolida. En la mayoría de los casos, tenía antecedentes de convulsiones o factores de riesgo. Ha habido notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico con la administración conjunta de agentes de Linezolida y serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En el caso de que la administración conjunta de agentes de Linezolida y serotoninérgicos es clínicamente apropiado, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos y síntomas del síndrome de la serotonina como la disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si estos signos o síntomas ocurren debe considerarse la interrupción de uno o ambos medicamentos. Si se detiene el agente serotoninérgico debe observarse síntomas de la suspensión. En voluntarios sanos, la coadministración de Linezolida con Rifampicina dió lugar a una disminución del 21% de la Cmax y el AUC de 32% de Linezolida (ver Interacciones con Alimentos). La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Linezolida no tiene actividad clínica contra los patógenos Gram-negativos y no está indicado para el tratamiento de infecciones Gram- negativos. Se requiere caso específico de terapia Gram-negativos si se confirma o se sospecha patógenos Gram-negativos concomitante. Linezolida debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con alto riesgo de muerte por infecciones sistémicas, tales como aquellas infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales en las unidades de cuidados intensivos. Linezolida no está aprobado para el tratamiento de infecciones de los pacientes con circulación sanguínea relacionada con el catéter.

Estudio clínico de infecciones Gram-positivas de la corriente sanguínea relacionadas con el catéter - Un estudio clínico, abierto, aleatorizado, se llevó a cabo en pacientes adultos con infecciones sistemicas relacionadas con el catéter causados por patógenos Gram-positivos que comparan de Linezolida (600 mg cada 12 horas IV/Oral) con Vancomicina 1 g IV cada 12 horas u Oxacilina 2 g IV cada 6 horas/Dicloxacilina 500 mg por vía oral cada 6 horas con la duración del tratamiento de 7 a 28 días. La tasa de mortalidad en este estudio fue 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para la comparación y Linezolida, respectivamente. Sobre la base de estos resultados de regresión logística, la relación estimada es 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Como no se ha establecido la causalidad, el desequilibrio se observó principalmente en pacientes tratados con Linezolida presentando en pre-tratamiento patógenos Gram-negativos y Gram-positivos o cualquier patógeno. Los pacientes asignados al azar a Linezolida que sólo tenían una infección Gram-positiva en el pre-tratamiento, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia Gram-positiva tuvieron una tasa de supervivencia similar al comparador.

Advertencia: Este producto contiene azúcar, por lo que debe usarse con precaución en los diabéticos.

Uso durante el embarazo y lactancia - No hay datos suficientes sobre el uso de Linezolida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos sobre sistema el reproductor. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Linezolida durante el embarazo. Cuando se considera su uso necesario se debe juzgar que el beneficio esperado supere los riesgos potenciales, teniendo en cuenta de la importancia del uso de Linezolida en la madre. La Linezolida se transfiere a la leche materna de las ratas de laboratorio. No se sabe si la Linezolida se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra Linezolida a las mujeres en periodo de lactancia.

La Linezolida es una medicina clasificada de riesgo de categoria C, por lo que este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin prescripción médica.

El efecto de la Linezolida en la capacidad de conducir o manejar maquinaria no se ha evaluado sistemáticamente.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Ensayos clínicos: Las reacciones adversas consideradas relacionadas al medicamento en estudios clínicos controlados con incidencia ≥ 1% (Común) y < 1% (inusual) fueron:

Post-comercialización: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia reversible, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia; Ojo: Neuropatía óptica, a veces progresando a la pérdida de la visión, se ha informado en pacientes tratados con Linezolida. Estos informes fueron principalmente en pacientes tratados por períodos más largos que la duración máxima recomendada de 28 días (ver Precauciones y Advertencias); Inmunológico: Anafilaxia; Endócrino: Acidosis láctica. (Ver Precauciones y Advertencias)

Nervioso: Neuropatía periférica, convulsiones. (ver Precauciones y Advertencias). Piel: Rash, angiodema, casos raros de alteraciones cutáneas ampollosas, tales como el síndrome de Stevens - Johnson.

Gastrointestinales: Decoloración de la lengua y decoloración superficial de los dientes fueron relatados raramente con el uso de Linezolida. La decoloración fué removida con limpieza dental profesional (descamación manual) en casos con resultado desconocido.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Linezolida no es metabolizado de modo detectable por el citocromo P450 sistema enzimático (CYP) y no induce ni inhibe la actividad de las isoformas CYP humanas clinicamente significativa (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por esta razón, son esperadas interacciones medicamentosas inducidas por CYP450 con Linezolida.

Medicamentos como la Warfarina y Fenitoína, que son sustratos del CYP2C9, pueden administrarse con Linezolida y sin cambios en el esquema de dosificación. Linezolida es un inhibidor débil, no selectivo y reversible de la monoaminooxidasa (MAO). Por lo tanto, algunos pacientes que reciben Linezolida pueden presentar aumentos leves y reversibles de respuesta de la presión inducida por la Pseudoefedrina o Fenilpropanolamina. Las dosis iniciales de los agentes adrenérgicos tales como la Dopamina o agonistas de la Dopamina, deben ser reducidos y ajustados para lograr la respuesta deseada. Informes espontáneos muy raros de síndrome de serotonina se han reportado con la administración conjunta de agentes Linezolida y serotoninérgicos (ver Precauciones y Advertencias ).

Antibióticos: No se observaron en los estudios interacciones farmacocinéticas con Aztreonam o Gentamicina. El efecto de la Rifampicina en la farmacocinética de Linezolida se estudió en dieciséis voluntarios sanos, adultos y varones que reciben Linezolida 600 mg dos veces al día durante 2,5 días, con o sin Rifampicina 600 mg una vez al día durante 8 días. La Rifampicina redujo la media de Cmax y AUC de Linezolida 21% [IC 90%, 15,27) y 32% [IC 90%, 27, 37], respectivamente. El mecanismo de esta interacción y su significado clínico es desconocido (ver Precauciones y Advertencias).

SOBREDOSIS:

No se han reportado casos de sobredosis. Sin embargo, la siguiente información puede ser útil: Se aconseja instaurar medidas de soporte junto con el mantenimiento del filtrado glomerular. Aproximadamente el 30% de una dosis de Linezolida se elimina por hemodiálisis.

En caso de utilizar gran cantidad de este medicamento, busque ayuda médica rápidamente y si es posible llevar el envase o el prospecto del medicamento.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS

Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Uso Exclusivo Hospitalario.

Uso Profesional.

CONSERVACION:

La solución inyectable de Linezolida se debe almacenar a temperatura ambiente (entre 15 °C a 30 °C), protegido de la luz y puede ser utilizada durante 24 meses a partir de la fecha de fabricación. Mantenga la bolsa protegida de la luz en el interior del papel laminado y la caja hasta el momento de uso. Bajo estas condiciones, la solución es estable durante 24 meses desde la fecha de fabricación, descrito en el exterior del embalaje, antes de abrir la bolsa. Utilice inmediatamente después de abrir. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de almacenamiento recomendadas, no garantizan la eficacia y sobre todo seguridad de uso de la solución inyectable de Linezolida.

No use este producto en fecha de caducidad.

Guárdelo en su caja original.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

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

Características físicas y organolépticas: Solución transparente, incoloro a amarillo, prácticamente libre de partículas visibles.

PRESENTACION:

Bolsa de PP transparente flexible sistema cerrado x 300 mL.

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar con su médico.

Producto libre de látex y PVC

Elaborado por: Beker Productos Fármaco Hospitalares Ltda.

Estrada Louis Pasteur, 439 - Embu das Artes - SP

Industria Brasilera.

Para: QUIMFA S.A.

Avda. Primer Presidente Nº 1736 c/ Yrendague

Asunción - Paraguay

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.