Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0367

BUENOS AIRES, 17 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014883-08-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0367

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Técnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PERMANENKAL y nombre/s genérico/s LINEZOLID, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-014883-08-2

DISPOSICIÓN Nº: 0367

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0367

Nombre comercial: PERMANENKAL

Nombre/s genérico/s: LINEZOLID

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CARLOS GARDEL 3180 OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PERMANENKAL.

Clasificación ATC: J01X.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LAS SIGUIENTES INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS SUSCEPTIBLES DE MICROORGANISMOS DESIGNADOS. INFECCIONES POR ENTEROCOCCUS FAECIUM VANCOMICINA-RESISTENTES, INCLUYENDO CASOS CON BACTEREMIA CONCURRENTE. NEUMONÍA HOSPITALARIA CAUSADA POR STAPHYLOCOCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES Y-

RESISTENTES), O STREPTOCOCCUS NEUMONIAE (CEPAS PENICILINA-SUSCEPTIBLES, SOLAMENTE). PUEDE ESTAR INDICADA LA TERAPIA COMBINADA (SI LOS PATÓGENOS DOCUMENTADOS O PRESUMIDOS INCLUYEN ORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS). INFECCIONES COMPLICADAS DE LA PIEL Y DE LA ESTRUCTURA CUTANEA CAUSADAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES Y RESISTENTES), STREPTOCOCCUS PYOGENES O STREPTOCOCCUS AGALACTIAE. LINEZOLID NO HA SIDO ESTUDIADO EN EL TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO Y ULCERAS DECUBITO. LA TERAPIA COMBINADA PUEDE ESTAR CLÍNICAMENTE INDICADA SI LOS PATÓGENOS DOCUMENTADOS O SOSPECHADOS INCLUYEN ORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS. INFECCIONES NO COMPLICADAS DE LA PIEL Y LA ESTRUCTURA CUTANEA CAUSADA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES SOLAMENTE) O STREPTOCOCCUS PYOGENES. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: CAUSADA POR STREPTOCOCCUS NEUMONIAE (CEPAS PENICILINA-SUSCEPTIBLES SOLAMENTE), INCLUYENDO CASOS DE BACTEREMIA CONCURRENTE, O STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES SOLAMENTE). DEBIDO AL PROBLEMA SOBRE EL USO INADECUADO DE ANTIBIÓTICOS CONDUCENTES A UN AUMENTO EN ORGANISMOS RESISTENTES, LOS PROFESIONALES DEBEN CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE ALTERNATIVAS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON LINEZOLID EN PACIENTES EXTERNOS. DEBERAN OBTENERSE MUESTRAS ADECUADAS PARA EXAMENES BACTERIOLÓGICOS PARA AISLAR E IDENTIFICAR

LOS ORGANISMOS CAUSANTES Y PARA DETERMINAR SU SUSCEPTIBILIDAD A LINEZOLID. LA TERAPIA PUEDE SER INSTITUIDA EMPÍRICAMENTE MIENTRAS SE ESPERAN LOS RESULTADOS DE ESTOS TEST. UNA VEZ QUE SE DISPONGA DE ESTOS RESULTADOS, LA TERAPIA ANTIMICROBIANA DEBERA SER AJUSTADA CONSECUENTEMENTE.

Concentración/es: 2 MG / 1 ML de LINEZOLID.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LINEZOLID 2 MG / 1 ML.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH= 4.8, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1.00 ML, ACIDO CITRICO ANHIDRO 0.85 MG, DEXTROSA MONOHIDRATO 50.24 MG, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 1.64 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PARENTERAL.

Envase/s Primario/s: BOLSA DE POLIAMIDA CON RECUBRIMIENTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 50 BOLSAS CON 300 ML DE INYECTABLE, SIENDO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 50 BOLSAS CON 300 ML DE INYECTABLE, SIENDO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL Y EN LUGAR

0367

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

SECO; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0367

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0367

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014883-08-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0367, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PERMANENKAL

Nombre/s genérico/s: LINEZOLID

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CARLOS GARDEL 3180 OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PERMANENKAL.

Clasificación ATC: J01X.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES

ADULTOS CON LAS SIGUIENTES INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS SUSCEPTIBLES DE MICROORGANISMOS DESIGNADOS. INFECCIONES POR ENTEROCOCCUS FAECIUM VANCOMICINA-RESISTENTES, INCLUYENDO CASOS CON BACTEREMIA CONCURRENTE. NEUMONÍA HOSPITALARIA CAUSADA POR STAPHYLOCOCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES Y-RESISTENTES), O STREPTOCOCCUS NEUMONIAE (CEPAS PENICILINA-SUSCEPTIBLES, SOLAMENTE). PUEDE ESTAR INDICADA LA TERAPIA COMBINADA (SI LOS PATÓGENOS DOCUMENTADOS O PRESUMIDOS INCLUYEN ORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS). INFECCIONES COMPLICADAS DE LA PIEL Y DE LA ESTRUCTURA CUTANEA CAUSADAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES Y RESISTENTES), STREPTOCOCCUS PYOGENES O STREPTOCOCCUS AGALACTIAE. LINEZOLID NO HA SIDO ESTUDIADO EN EL TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO Y ULCERAS DECUBITO. LA TERAPIA COMBINADA PUEDE ESTAR CLÍNICAMENTE INDICADA SI LOS PATÓGENOS DOCUMENTADOS O SOSPECHADOS INCLUYEN ORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS. INFECCIONES NO COMPLICADAS DE LA PIEL Y LA ESTRUCTURA CUTANEA CAUSADA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES SOLAMENTE) O STREPTOCOCCUS PYOGENES. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: CAUSADA POR STREPTOCOCCUS NEUMONIAE (CEPAS PENICILINA-SUSCEPTIBLES SOLAMENTE), INCLUYENDO CASOS DE BACTEREMIA CONCURRENTE, O STAPHYLOCOCCUS AUREUS (CEPAS METICILINA-SUSCEPTIBLES SOLAMENTE). DEBIDO AL PROBLEMA SOBRE EL USO

INADECUADO DE ANTIBIÓTICOS CONDUCENTES A UN AUMENTO EN ORGANISMOS RESISTENTES, LOS PROFESIONALES DEBEN CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE ALTERNATIVAS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON LINEZOLID EN PACIENTES EXTERNOS. DEBERAN OBTENERSE MUESTRAS ADECUADAS PARA EXAMENES BACTERIOLÓGICOS PARA AISLAR E IDENTIFICAR LOS ORGANISMOS CAUSANTES Y PARA DETERMINAR SU SUSCEPTIBILIDAD A LINEZOLID. LA TERAPIA PUEDE SER INSTITUIDA EMPÍRICAMENTE MIENTRAS SE ESPERAN LOS RESULTADOS DE ESTOS TEST. UNA VEZ QUE SE DISPONGA DE ESTOS RESULTADOS, LA TERAPIA ANTIMICROBIANA DEBERA SER AJUSTADA CONSECUENTEMENTE.

Concentración/es: 2 MG / 1 ML de LINEZOLID.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LINEZOLID 2 MG / 1 ML.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH= 4.8, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1.00 ML, ACIDO CITRICO ANHIDRO 0.85 MG, DEXTROSA MONOHIDRATO 50.24 MG, CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO 1.64 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: PARENTERAL.

Envase/s Primario/s: BOLSA DE POLIAMIDA CON RECUBRIMIENTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 50 BOLSAS CON 300 ML DE

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

INYECTABLE, SIENDO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 Y 50 BOLSAS CON 300 ML DE INYECTABLE, SIENDO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL Y EN LUGAR SECO; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A. el Certificado Nº 56048, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 17 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0367

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0367

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

PERMANENKAL

LINEZOLID

Solución Inyectable 2 mg/mL

Venta bajo Receta Archivada para Uso exclusivo Hospitalario

Industria Argentina

Lote Vencimiento

*Contenido: 10 bolsas x 300 ml

FÓRMULA Cada ml de solución inyectable i.v. contiene: Linezolid 2,00 mg, Ácido cítrico anhidro, Citrato de sodio dihidratado, Dextrosa monohidrato, Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH 4,8 Agua para inyectables c.s.

POSOLOGIA: Ver prospecto interno.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado nro
Director Técnico: Silvia Gelli
Elaborado en: CARLOS GARDEL 3180 Olivos-PCIA. DE BUENOS AIRES
PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Combate de los Pozos 336-CABA

Tel: 4382-1454. Líneas rotativas

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C – NO CONGELAR

*Se repite para presentación x 50 bolsas

0367

A.N.M.A.T. FOLIO 336 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

PERMANENKAL

LINEZOLID 2 mg/ml

Solución Inyectable

Venta bajo Receta Archivada para Uso exclusivo Hospitalario

Industria Argentina

Cada ml de solución inyectable i.v. contiene: Linezolid 2,00 mg, Ácido cítrico anhidro 0,85 mg, Citrato de sodio dihidratado 1,64 mg, Dextrosa monohidrato 50,24 mg, Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH 4,8, Agua para inyectables c.s.

Actividad terapéutica: Agente antibacteriano sintético de la clase oxazolidinona.

Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de microorganismos designados (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Infecciones por enterococcus faecium vancomicina-resistentes, incluyendo casos con bacteremia concurrente.

Neumonía hospitalaria causada por Staphylococcus aureus (cepas meticilina-susceptibles y – resistentes), o Streptococcus neumoníae (cepas penicilina-susceptibles, solamente). Puede estar indicada la terapia combinada (si los patógenos documentados o presumidos incluyen organismos gram-negativos.

Infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea causadas por Staphylococcus aureus (cepas meticilina-susceptibles y – resistentes), Streptococcus pyogenes, o Streptococcus agalactiae. Linezolid no ha sido estudiado en el tratamiento del pie diabético y

ANMAT FOLIO 327 MESA DE ENTRADAS

úlceras decúbito. La terapia combinada puede estar clínicamente indicada si los patógenos documentados o sospechados incluyen organismos gram-negativos.

Infecciones no complicadas de la piel y la estructura cutánea causadas por Staphylococcus aureus (cepas meticilina-susceptibles solamente) o Streptococcus pyogenes.

Neumonía adquirida en la comunidad causada por Streptococcus neumoníae (cepas penicilina-susceptibles solamente), incluyendo casos de bacteremia concurrente, o Staphylococcus aureus (cepas meticilina-susceptibles solamente).

Debido a problemas sobre el uso inadecuado de antibióticos conducentes a un aumento en organismos resistentes, los profesionales deben considerar cuidadosamente alternativas antes de iniciar el tratamiento con linezolid en pacientes externos.

Deberán obtenerse muestras adecuadas para exámenes bacteriológicos para aislar e identificar los organismos causantes y para determinar su susceptibilidad a linezolid. La terapia puede ser instituida empíricamente mientras se esperan los resultados de estos test. Una vez que se disponga de estos resultados, la terapia antimicrobiana deberá ser ajustada consecuentemente.

Características farmacológicas
Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos promedio de linezolid después de dosis i.v. simples y múltiples se resumen en la siguiente tabla.

A.N.M.A.T. FOLIO 336 MESA DE ENTRADAS

Parámetros farmacocinéticos promedio (desviación standard) de linezolid

Dosis de linezolid	Cmax (µg/ml)	Cmin (µg/ml)	Tmax (hs)	AUC* (µg.h/ml)	t ½ (hs)	CL (ml/min)
Inyección i.v. 600 mg#	12,90	-	0,50 (0,10)	80,20	4,40 (2,40)	138 (39)
Dosis única	(1,60)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	(33,30)	4,80 (1,70)	123 (40)
Cada 12 horas	15,10			89,70		
	(2,52)			(31,00)		

* AUC para dosis única = $AUC_{0\infty}$; para dosis múltiple = $AUC_{0\tau}$

^ Datos para las dosis normalizadas a partir de 375 mg

^^ Datos para las dosis normalizadas a partir de 625 mg, dosis i.v. administrada como infusión 0 – 5 horas

Cmax = Máxima concentración en plasma; Cmin = Mínima concentración en plasma; Tmax = Tiempo para Cmax; AUC = Área bajo la curva concentración-tiempo; t ½ = Vida media de eliminación; CL = Depuración sistémica

Absorción: Las concentraciones máximas en plasma son alcanzadas aproximadamente 1 – 2 horas después de la dosis, y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100 %. Por lo tanto, linezolid puede ser administrado por vía i.v. sin ajustarse la dosis.

Distribución: Los estudios de farmacocinética en animales y humanos han demostrado que linezolid rápidamente se distribuye a tejidos bien prefundidos. La unión a las proteínas del plasma es de aproximadamente el 31 % y es concentración-independiente. El volumen de distribución de linezolid en estabilidad promedió de 40 a 50 litros en voluntarios adultos sanos. Las concentraciones de linezolid han sido determinadas en varios fluidos a partir de un limitado número de sujetos en estudios fase I en voluntarios después de múltiples dosis de linezolid. La

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

razón de linezolid en saliva respecto al plasma fue de 1,2 a 1 y para transpiración con relación al plasma de 0,55 a 1.

Metabolismo: Linezolid es principalmente metabolizado por oxidación del anillo morfolina, que resulta en dos metabolitos carboxílico ácidos de anillo abierto: el metabolito aminoetoxiacético ácido (A), y el metabolito hidroxietil glicina (B). La formación del metabolito B es mediada por un mecanismo de oxidación química no enzimático in vitro. Linezolid no es un inductor del citocromo P450 (CYP) en ratas, y se ha demostrado a partir de estudios in vitro que linezolid no es detectablemente metabolizado por el citocromo P450 humano y no inhibe las actividades de isoformas del CYP humano clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Excreción: La depuración no renal importa aproximadamente el 65 % de la depuración total de linezolid. Bajo condiciones estables, aproximadamente el 30 % de la dosis aparece en la orina como linezolid, el 40 % como metabolito B, y el 10 % como metabolito A. La depuración renal de linezolid es baja (promedio 40 ml/min) y sugiere reabsorción tubular neta. Virtualmente nada de linezolid aparece en las heces, mientras aproximadamente el 6 % de la dosis aparece en heces como metabolito B y el 3 % como metabolito A.

Un pequeño grado de no-linealidad en la depuración se observó al aumentar las dosis de linezolid, que parece deberse a una depuración renal y no renal menor de linezolid a mayores concentraciones. No obstante, la diferencia en la depuración fue pequeña y no se reflejó en la vida media de eliminación aparente.

Interacciones droga-droga:

Drogas metabolizadas por el citocromo P450: Linezolid no es un inductor del citocromo P450(CYP) en ratas. No es detectablemente metabolizado por el citocromo P450 humano y no inhibe las actividades de isoformas de CYP humanas clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por lo tanto, no se espera que hay interacciones medicamentosas

A.N.M.A.T. FOLIO 346 MESA DE ENTRADAS

inducidas por CYP450 con linezolid. La administración concurrente de linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de (S)-warfarina, que es extensamente metabolizada por el CYP2C9. Las drogas como warfarina y fenitoina, que son sustratos del CYP2C9, pueden ser administradas con linezolid sin cambios en el régimen de dosis.

Antibióticos:

- Aztreonam: La farmacocinética de linezolid o aztreonam no se ve alterada cuando son administrados juntos.
- Gentamicina: La farmacocinética de linezolid o gentamicina no se ve alterada cuando son administrados juntos.

Inhibición de la monoamino-oxidasa: Linezolid es un inhibidor reversible, no selectivo de la monoamino oxidasa. Por lo tanto, linezolid tiene potencial de interacción con agentes adrenérgicos y serotoninérgicos.

- Agentes adrenérgicos: Se ha observo una significativa respuesta presora en sujetos adultos normales que recibieron dosis de linezolid y tiramina de más de 100 mg. Por lo tanto, los pacientes que reciben linezolid necesitan evitar el consumo de grandes cantidades de comida o bebida con alto contenido de tiramina (ver PRECAUCIONES – Información para pacientes).

  Un reversible aumento de la respuesta presora de pseudoefedrina HCl (PSE) o fenilpropanolamina HCl (PPA) se observa cuando linezolid se administra a sujetos normotensos sanos (ver PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas). Un estudio similar ha sido conducido en pacientes hipertensos. Los estudios de interacción conducidos en sujetos normotensos evaluaron la presión sanguínea y los efectos del ritmo cardíaco de placebo, PPA o PSE solos, linezolid solo, y la combinación de linezolid estable (600 mg cada 12 horas por 3 días) con 2 dosis de PPA (25 mg) ó PSE (60 mg)

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

administrados con 4 horas de diferencia. El ritmo cardiaco no se vio afectado por ninguno de los tratamientos. La presión sanguínea fue aumentada con ambos tratamientos combinados. Los máximos niveles de la presión sanguínea fueron observados 2 – 3 horas después de ia segunda dosis de PPA o PSE, y volvieron a la línea de base 2 – 3 horas después del pico. Los resultados del estudio de PPA continúan, mostrando que la presión sanguínea sistólica máxima promedio (y rango) en mm Hg; placebo = 121 (103 a 158); linezolid solo = 120 (107 a 135); PPA solo = 125 (106 a 139); PPA con linezolid = 147 (129 a 176). Los resultados del estudio PSE fueron similares a los del estudio PPA. El máximo aumento promedio en la presión sanguínea sistólica sobre la línea de base fue de 32 mm Hg (rango: 20 – 52 mm Hg) y 38 mm Hg (rango: 18 – 79 mm Hg) durante la co-administración de linezolid con PSE o PPA, respectivamente.

- Agentes serotoninérgicos: La potencial interacción droga-droga con dextrometorfano fue estudiada en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron dextrometorfano (2 dosis de 20 mg con 4 horas de diferencia) con y sin linezolid. No se observaron efectos de síndrome serotonina (confusión, delirio, cansancio, temblores, rubores, diaforesis, hiperpirexia) en sujetos normales que recibieron linezolid y dextrometorfano. No se han estudiado los efectos de otros inhibidores de la recaptación de serotonina.

Grupos especiales:

Geriátrico: La farmacocinética de linezolid no se ve significativamente alterada en pacientes ancianos (65 años o más). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

A.N.M.A.T. FOLIO 742 MESA DE ENTRADAS

Pediátrico: Actualmente, se dispone de un limitado número de datos sobre la farmacocinética de linezolid durante el dosaje múltiple en pacientes pediátricos de todas las edades. No se han recolectado datos en infantes de menos de 3 meses de edad.

La información farmacocinética indica que los pacientes pediátricos tratados con 10 mg/kg i.v. tienen una Cmax similar pero una mayor depuración promedio al ser corregido por peso del cuerpo, y una más corta vida media de eliminación aparente que los adultos que reciben 625 mg de linezolid. Los regímenes de dosis pediátricas que proporcionan un perfil farmacocinético similar al de adultos no han sido determinados. No han sido realizado estudios que emplean dosis mayores a 10 mg/kg ó dosis con frecuencia menor a las 12 horas en pacientes pediátricos.

Sexo: Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente menor de linezolid que los hombres. Las concentraciones en plasma son mayores en las mujeres que en los hombres, lo que se debe parcialmente a las diferencias en el peso del cuerpo. No obstante, no hay significativas diferencias entre sexos en la constante o vida media de eliminación aparente-ritmo promedio. Por lo tanto, se espera que la exposición a la droga en mujeres no aumente sustancialmente más allá de los niveles que se sabe son bien tolerados. Por lo tanto, no parece ser necesario el ajuste de dosis por género.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de la droga madre, linezolid, no está alterada en pacientes con ningún grado de insuficiencia renal; no obstante, los dos principales metabolitos de linezolid pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal, con la cantidad de acumulación aumentando con la severidad de la disfunción renal. La importancia clínica de la acumulación de estos dos metabolitos no ha sido determinada en pacientes con insuficiencia renal severa. Dado que las similares concentraciones en plasma de linezolid son alcanzadas sin importar la función renal, no se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia

A.N.M.A.T. FOLIO 343 MESA DE ENTRADAS

renal. No obstante, dada la falta de información sobre la importancia clínica de la acumulación de los metabolitos primarios, el uso de linezolid en pacientes con insuficiencia renal debe ser considerado contra los potenciales riesgos de la acumulación de estos metabolitos. Tanto linezolid como los dos metabolitos son eliminados por diálisis. No se dispone de información sobre el efecto de la diálisis peritoneal sobre la farmacocinética de linezolid. Aproximadamente el 30 % de una dosis fue eliminado en una sesión de diálisis de 3 horas comenzando 3 horas después de administrada la dosis de linezolid; por lo tanto, linezolid debe ser administrado después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de linezolid no se ve alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh). Sobre la base de la información disponible, no se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La farmacocinética de linezolid en pacientes con insuficiencia hepática severa no ha sido evaluada.

Microbiología:

Linezolid es un agente antibacteriano sintético de una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas, que tiene utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aeróbicas gram-positivas. El espectro de actividad in vitro de linezolid también incluye ciertas bacterias gram-negativas y bacterias anaeróbicas. Linezolid inhibe la síntesis de las proteínas bacteriales a través de un mecanismo de acción diferente del de otros agentes antibacterianos; por lo tanto, es improbable que se establezca una resistencia cruzada entre linezolid y otras clases de antibióticos. Linezolid se une al lugar del ARN del ribosoma 23S de la bacteria de la subunidad 50S y previene la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, que es un componente esencial del proceso de translación bacterial. Los resultados de los estudios tiempo-destrucción han demostrado que linezolid es bacteriostático contra

A.N.M.A.T. POLIO 44 MESA DE ENTRADAS

enterococos y estafilococos. Para estreptococos, linezolid fue bactericida para la mayoría de las cepas.

En pruebas clínicas, se desarrolló resistencia a linezolid en 6 pacientes infectados con E. faecium (4 pacientes recibieron 200 mg cada 12 horas, menos de la dosis recomendada y 2 pacientes recibieron 600 mg cada 12 horas). En un programa de uso compasivo, se desarrolló resistencia al linezolid en 8 pacientes con E. faecium y en un paciente con E. faecalis. Todos los pacientes tenían dispositivos prostáticos no quitados o abscesos no drenados. Se observa resistencia a linezolid in vitro con una frecuencia de 1×10^{-9} a 1×10^{-11}. Los estudios in vitro han demostrado que las mutaciones puntuales en el 23S rARN están asociadas con resistencia a linezolid. No se ha observado resistencia a linezolid en pruebas clínicas en pacientes con especies de Staphylococcus o de Streptococcus, incluyendo S. Neumoníae.

Los estudios in vitro han demostrado aditividad o indiferencia entre linezolid y vancomicina, gentamicina, rifampin, imipenen-cilastatin, aztreonam, ampicilina o streptomicina.

Linezolid ha demostrado ser activo contra la mayoría de los aislados de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas, como se describe en la sección INDICACIONES Y USOS:

Microorganismos Gram-positivos aeróbicos y facultativos:

Enterococcus faecium (cepas vancomicina-resistentes solamente)

Staphylococcus aureus (incluyendo cepas meticilina-resistentes)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus neumoníae (cepas penicilina-susceptibles solamente)

Streptococcus pyogenes

Se dispone de los siguientes datos in vitro, pero se desconoce su importancia clínica. Como mínimo el 90 % de los siguientes microorganismos exhiben una concentración inhibitoria

A.N.M.A.T. FOLIO 345 MESA DE ENTRADAS

mínima (MIC) menor o igual al punto de ruptura susceptible para linezolid. No obstante, la seguridad y eficacia de linezolid para el tratamiento de infecciones clínica debidas a estos microorganismos no han sido establecidas en pruebas clínicas adecuadas y bien controladas.

Microorganismos Gram-positivos aeróbicos y facultativos

Enterococcus faecalis (incluyendo cepas vancomicina-resistentes)

Enterococcus faecium (cepas vancomicina-susceptibles)

Staphylococcus epidermidis (incluyendo cepas meticilina-resistentes)

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus neumoníae (cepas penicilina-resistentes)

Viridans grupo estreptococos

Microorganismos Gram-negativos aeróbicos y facultativos

Pasteurella multocida

Métodos de testeo de susceptibilidad

Cuando están disponibles, deberán proporcionarse a los médicos los resultados de tests de susceptibilidad como informes periódicos que describan el perfil de susceptibilidad de patógenos hospitalarios y adquiridos en la comunidad. Estos informes deberían ayudar al médico a seleccionar el agente antimicrobial más efectivo.

Técnicas de dilución: Los métodos cuantitativos son utilizados para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs). Estas MICs proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a compuestos antimicrobianos. Las MICs deberán ser determinadas usando un procedimiento standardizado. Los procedimientos standardizados se basan en un método de dilución (caldo o agar) o equivalente con concentración standardizadas de inóculo y concentraciones standardizadas de linezolid polvo. Los valores de las MICs deberán ser interpretados de acuerdo al criterio proporcionado en la siguiente tabla:

A.N.M.A.T. FOLIO 396 MESA DE ENTRADAS

Criterio interpretativo de la susceptibilidad para linezolid

Patógenos	Criterio interpretativo de la susceptibilidad					
	Concentración inhibitoria mínima (MIC en µg/ml)			Difusión en disco (diámetros de zonas en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21 – 22	≤ 20
Staphylococcus spp[a]	≤ 4	-	-	≥ 21	-	-
Streptococcus neumoníae[a]	≤ 2[b]	-	-	≥ 21[c]	-	-
Streptococcus spp además de S neumoníae[a]	≤ 2[b]	-	-	≥ 21[c]	-	-

[a] La actual ausencia de datos sobre cepas resistentes limita definir cualquier categoría excepto "Susceptible". Las cepas que dan resultados de pruebas que sugieren una categoría "no susceptible" deberán ser retesteadas, y si se confirma el resultado, el aislado deberá ser sometido a un laboratorio de referencia para otra prueba.

[b] Estos standards interpretativos para S. Neumoníae y Streptococcus spp, además de S. Neumoníae son aplicables solamente a los tests realizados por microdilución de caldo usando caldo Mueller-Hinton catión-ajustado con 2 al 5 % de sangre de caballo lisado inoculado con una suspensión de colonias directas e incubado a temperatura ambiente a 35ºC durante 20 a 24 horas.

[c] Estos standards interpretativos del diámetro de zona son aplicables solamente a tests realizados usando agar Mueller-Hinton suplementado con sangre de oveja desfibrinada al 5 % inoculada con una suspensión de colonias directa e incubada en CO_2 5 % a 35ºC durante 20 a 24 horas.

Un informe de "Susceptible" indica que el patógeno posiblemente sea inhibido si el compuesto antibacteriano en la sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debería ser considerado equívoco, y, si el microorganismo no es completamente susceptible a drogas alternativas, el test deberá ser repetido. Esta categoría implica posible aplicación clínica en lugares del cuerpo donde la droga está fisiológicamente concentrada o en situaciones donde una alta dosis de la droga puede ser

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

utilizada. Esta categoría también proporciona una zona buffer que previene que pequeños factores técnicos no controlados causen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe de "Resistente" indica que el patógeno probablemente no sea inhibido si el compuesto antibacteriano en la sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables; deberá ser seleccionada otra terapia.

Control de calidad

Los procedimientos de tests de susceptibilidad standardizados requieren del uso de microorganismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. Linezolid polvo standard deberá proporcionar el siguiente rango de valores.

NOTA: Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con mecanismos de resistencia y su expresión genética en la bacteria; las cepas específicas utilizadas para el control de calidad microbiológica no son clínicamente significativas.

Cepa de control de calidad	Rangos aceptables de control de calidad	
	MIC en µg/ml	Difusión en disco (diámetros de zona en mm)
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1 – 4	No applicable
Staphylococcus aureus ATCC 29213	1 – 4	No applicable
Staphylococcus aureus ATCC 25923	No applicable	27 – 31
Streptococcus neumoníae ATCC 49619[d]	0,50 – 2[e]	28 – 34[f]

[d] Este organismo puede ser utilizado para la validación de los resultados del test de susceptibilidad cuando se testean especies de estreptococos excepto S. Neumoníae

[e] Este rango de control de calidad para S. Neumoníae es aplicable solamente a tests realizados por microdilución de caldo usando caldo Mueller-Hinton catión-ajustado con 2 al 5 % de sangre de caballo lisado inoculada con una suspensión de colonias directa e incubada a temperatura ambiente a 35°C durante 20 a 24 horas

A.N.M.A.T. FOLIO 348 MESA DE ENTRADAS

[1] Este rango de diámetro de zona de control de calidad es aplicable solamente a tests realizados usando agar Mueller-Hinton suplementado con sangre de oveja desfibrinada al 5 % inoculada con una suspensión de colonias directa e incubada en CO_2 al 5 % a 35°C durante 20 a 24 horas

Farmacología en animales

En estudios realizados en animales, se han observado mielosupresión dosis y tiempo-dependiente, evidenciada por hipocelularidad de la médula ósea, disminución de la hematopoyesis, y disminución de los niveles de eritrocitos circulantes, leucocitos y plaquetas. Los efectos hematopoyéticos ocurrieron con dosis de 40 y 80 mg/kg/día en perros y ratas, respectivamente (a exposiciones aproximadamente 0,6 veces en el perro e iguales en la rata a la exposición esperada en humanos tomando como base el AUC). Los efectos hematopoyéticos fueron reversibles, aunque en algunos estudios la reversión estuvo incompleta dentro de la duración del período de recuperación.

Dosificación y modo de administración

La solución de linezolid para infusión puede ser usada como terapia inicial, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente. Los pacientes que comienzan el tratamiento con la formulación parenteral pueden ser cambiados a una formulación oral cuando sea indicado clínicamente. En tales circunstancias, no es requerido el ajuste de dosis puesto que linezolid tiene una bioequivalencia oral de aproximadamente 100%.

El linezolid inyectable debe administrarse mediante infusión intravenosa durante un periodo de 30 a 120 minutos. No debe usarse el vial para infusión intravenosa con conexiones en serie, y no deben introducirse aditivos a esta solución intravenosa.

Si el linezolid inyectable se administra concomitantemente con otro fármaco, cada fármaco se debe administrar por separado, de acuerdo con la dosis y ruta de administración recomendadas para cada producto.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Linezolid solución inyectable es físicamente incompatible con los siguientes fármacos cuando se administran simultáneamente en una conexión en "Y": amfotericina B, clorhidrato de cloropromazina, diazepam, isotionato de pentamidina, fenitoína sódica, lactobionato de eritro-micina y trimetoprim-sulfametoxazol. Adicionalmente, linezolid solución inyectable es químicamente incompatible en combinación con ceftriaxona sódica. Por tal motivo, si se planea utilizar la misma línea intravenosa para la infusión secuencial de varios medicamentos, dicha línea deberá ser purgada antes y después de la infusión de linezolid con una solución de infusión compatible con la solución de infusión intravenosa de linezolid y con cualquiera de los otros fármacos que se administren a través de la misma línea de acceso vascular.

Soluciones compatibles para infusión intravenosa:

Dextrosa al 5% para inyección.

Cloruro de sodio al 0.9% para inyección.

Solución de Ringer-Lactato para inyección.

Mantenga el vial para infusión intravenosa cerrado hasta que vaya a usarse. Almacénelo a temperatura ambiente. Es posible que la solución para infusión intravenosa adquiera un color amarillento que puede intensificarse con el tiempo, sin que esto afecte su potencia.

A.N.M.A.T. FOLIO 350 MESA DE ENTRADAS

Dosis de administración en pacientes adultos y pediátricos por tipo de infección

Tipo de infección*	Dosis de administración		
	Pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta 11 años de edad)**	**Pacientes adultos y adolescentes(mayores de 12 años de edad)**	**Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)**
Neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica. Incluyendo bacteriana recurrente	10 mg/Kg I.V. c/ 8 hs	600 mg I.V.	10 – 14
Neumonía adquirida en la comunidad. Incluyendo bacteremia recurrente.	10 mg/Kg I.V. c/ 8 hs	600 mg I.V.	10 – 14
Infecciones de piel y de tejido blando, incluyendo pie diabético y casos con bacteremia concurrente	10 mg/Kg I.V. c/8 hs en caso de infecciones complicadas En niños de 5 – 11 años puede administrarse 10 mg/Kg I.V. c/12 hs en caso de infecciones complicadas	600 mg I.V. c/12 hs en infecciones complicadas o 400 mg a 600 mg I.V. c/12 hs en infecciones complicadas	10 – 14
Infecciones por enterococos. Incluyendo infecciones resistentes a la vancomicina e infecciones con bacteremia concurrente	10 mg/Kg I.V. c/8 hs	600 mg I.V. c/12 hs	14 – 28

A.N.M.A.T. FOLIO 359 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes con infección producida por MRSA deben ser tratados con 600 mg de linezolid/12 hs.

En pruebas clínicas controladas, la duración del tratamiento definida por protocolo osciló desde 7 a 28 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico a cargo tomando como base el lugar y severidad de la infección, y la respuesta clínica del paciente.

Contraindicaciones

Este producto está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes

Interacciones droga-droga:

Drogas metabolizadas por el citocromo P450: Linezolid no es un inductor del citocromo P450(CYP) en ratas. No es detectablemente metabolizado por el citocromo P450 humano y no inhibe las actividades de isoformas de CYP humanas clínicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por lo tanto, no se espera que hay interacciones medicamentosas inducidas por CYP450 con linezolid. La administración concurrente de linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de (S)-warfarina, que es extensamente metabolizada por el CYP2C9. Las drogas como warfarina y fenitoina, que son sustratos del CYP2C9, pueden ser administradas con linezolid sin cambios en el régimen de dosis.

Antibióticos:

- Aztreonam: La farmacocinética de linezolid o aztreonam no se ve alterada cuando son administrados juntos.
- Gentamicina: La farmacocinética de linezolid o gentamicina no se ve alterada cuando son administrados juntos.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Inhibición de la monoamino-oxidasa: Linezolid es un inhibidor reversible, no selectivo de la monoamino oxidasa. Por lo tanto, linezolid tiene potencial de interacción con agentes adrenérgicos y serotoninérgicos.

- Agentes adrenérgicos: Se ha observo una significativa respuesta presora en sujetos adultos normales que recibieron dosis de linezolid y tiramina de más de 100 mg. Por lo tanto, los pacientes que reciben linezolid necesitan evitar el consumo de grandes cantidades de comida o bebida con alto contenido de tiramina (ver PRECAUCIONES – Información para pacientes).

  Un reversible aumento de la respuesta presora de pseudoefedrina HCl (PSE) o fenilpropanolamina HCl (PPA) se observa cuando linezolid se administra a sujetos normotensos sanos (ver PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas). Un estudio similar ha sido conducido en pacientes hipertensos. Los estudios de interacción conducidos en sujetos normotensos evaluaron la presión sanguínea y los efectos del ritmo cardíaco de placebo, PPA o PSE solos, linezolid solo, y la combinación de linezolid estable (600 mg cada 12 horas por 3 días) con 2 dosis de PPA (25 mg) ó PSE (60 mg) administrados con 4 horas de diferencia. El ritmo cardiaco no se vio afectado por ninguno de los tratamientos. La presión sanguínea fue aumentada con ambos tratamientos combinados. Los máximos niveles de la presión sanguínea fueron observados 2 – 3 horas después de la segunda dosis de PPA o PSE, y volvieron a la línea de base 2 – 3 horas después del pico. Los resultados del estudio de PPA continúan, mostrando que la presión sanguínea sistólica máxima promedio (y rango) en mm Hg; placebo = 121 (103 a 158); linezolid solo = 120 (107 a 135); PPA solo = 125 (106 a 139); PPA con linezolid = 147 (129 a 176). Los resultados del estudio PSE fueron similares a los del estudio PPA. El máximo aumento promedio en la presión sanguínea

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

sistólica sobre la línea de base fue de 32 mm Hg (rango: 20 – 52 mm Hg) y 38 mm Hg (rango: 18 – 79 mm Hg) durante la co-administración de linezolid con PSE o PPA, respectivamente.

- Agentes serotoninérgicos: La potencial interacción droga-droga con dextrometorfano fue estudiada en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron dextrometorfano (2 dosis de 20 mg con 4 horas de diferencia) con y sin linezolid. No se observaron efectos de síndrome serotonina (confusión, delirio, cansancio, temblores, rubores, diaforesis, hiperpirexia) en sujetos normales que recibieron linezolid y dextrometorfano. No se han estudiado los efectos de otros inhibidores de la recaptación de serotonina.

Advertencias

Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo linezolid, y puede oscilar en severidad desde leve a poner en peligro la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indicaron que una toxina producida por Clostridium difficile es una causa fundamental de la "colitis asociada con antibióticos".

Después de establecerse el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deberán iniciarse adecuadas medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación de la droga solamente. En casos moderados a severos, debe considerarse el tratamiento con fluidos y electrolitos, suplementación proteica, y tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente efectivo contra Clostridium difficile.

A.N.M.A.T. FOLIO 354 MESA DE ENTRADAS

Precauciones

General

El uso de antibióticos puede promover el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si ocurriera superinfección durante la terapia, deberán tomarse medidas apropiadas.

Linezolid no ha sido estudiado en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide o hipertiroidismo no tratado.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia del tratamiento con linezolid durante más de 28 días en pruebas clínicas controladas.

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia en pacientes que reciben linezolid (ver REACCIONES ADVERSAS). Deberá controlarse el recuento de plaquetas en pacientes que presenten mayor riesgo de hemorragia, que tengan trombocitopenia pre-existente, que reciban medicaciones concomitantes que puedan disminuir el recuento o funcionamiento plaquetario, o que puedan requerir más de 2 semanas de terapia con linezolid.

Información para pacientes

Deberá advertirse a los pacientes que:

- Este medicamento puede ser tomado con o sin las comidas.
- Los pacientes deberán informar a su médico si tienen historia de hipertensión.
- Deberá evitarse la ingesta de grandes cantidades de comidas o bebidas con alto contenido de tiramina mientras se toma linezolid. Las cantidades de tiramina consumida debe ser menor a 100 mg por comida. Las comidas ricas en tiramina incluyen aquellas que pueden haber sufrido cambios proteicos por envejecimiento o fermentación para mejorar el sabor, como quesos envejecidos (0 a 15 mg de tiramina por onza); carnes

A.N.M.A.T. FOLIO 355 MESA DE ENTRADAS

fermentadas o secas al aire (0,1 a 8 mg de tiramina por onza); chucrut (8 mg de tiramina por 8 onzas); salsa de soja (5 mg de tiramina por cucharada de té); cervezas corrientes (4 mg de tiramina cada 12 onzas); vinos rojos (0 a 6 mg de tiramina cada 8 onzas). El contenido de tiramina de cualquier comida rica en proteínas puede haber aumentado si es conservada durante largos períodos o si es inadecuadamente refrigerada.

- Los pacientes deberán informar a sus médicos si toman medicaciones que contienen pseudoefedrina HCl o fenilpropanolamina HCl, como remedios para el resfrío y descongestivos.
- Los pacientes deberán informar a sus médicos si están tomando inhibidores de la recaptación de serotonina u otros antidepresivos.

Interacciones medicaciones

Inhibición de la monoamino oxidasa: Linezolid es un inhibidor reversible, no selectivo de la monoamino oxidasa. Por lo tanto, linezolid tiene el potencial de interactuar con agentes adrenérgicos y serotonérgicos.

Agentes adrenérgicos: Algunos individuos que reciben linezolid pueden experimentar un aumento reversible de la respuesta presora a agentes simpatomiméticos de acción indirecta, agentes vasopresores o dopaminérgicos. Se ha estudiado drogas comúnmente utilizadas como fenilpropanolamina y pseudoefedrina. Dosis iniciales de agentes adrenérgicos, como dopamina o epinefrina, deberán ser reducidas y tituladas para alcanzar la respuesta deseada.

Agentes serotoninérgicos: La co-administración de linezolid y agentes serotonérgicos no estuvo asociada con síndrome de serotonina en estudios fase 1, 2 ó 3. Dado que se dispone de limitada experiencia con la administración concomitante de linezolid y agentes serotonérgicos, los médicos deberán estar alertas por la posibilidad de signos y síntomas de síndrome de

A.N.M.A.T. FOLIO 356 MESA DE ENTRADAS

serotonina (por ej., hiperpirexia, y disfunción del conocimiento) en pacientes que reciben tal terapia concomitante.

Interacciones droga – tests de laboratorio

No se han informado interacciones entre la droga y tests de laboratorio.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Aunque no se han conducido estudios durante el tiempo de vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de linezolid, no se encontró potencial mutagénico o clastogénico en una batería de tests, incluyendo el test de Ames y ensayos AS52, un ensayo de síntesis del ADN no programado (UDS) in vitro, un ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos y un ensayo de micronúcleo de ratón in vivo.

Linezolid no afectó la fértil ad o el comportamiento reproductivo de las ratas adultas hembra. Disminuyó reversiblemente la fertilidad y el comportamiento reproductivo en ratas macho adultas cuando fue administrado en dosis ≥ 50 mg/kg/día, con exposiciones aproximadamente iguales o superiores al nivel de exposición esperado en humanos (las comparaciones de exposición se basan en los AUCs). La hipertrofia de las células epiteliales en el epidídimo puede haber contribuido a una disminución de la fertilidad afectando la maduración de la esperma. En perros, no fueron observados cambios similares en el epidídimo. Aunque las concentraciones de esperma en los testículos estuvieron en el rango normal, las concentraciones en el epidídimo causal disminuyeron, y la esperma del vas deferens había disminuido la motilidad.

Se registró ligera disminución de la fertilidad en ratas macho jóvenes tratadas con linezolid durante la mayor parte de período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día desde los días 7 a 36 de edad, y 100 mg/kg/día desde los días 37 a 55 de edad, con exposiciones que oscilaron desde 0,4 veces a 1,2 veces las experimentadas en humanos tomando como base los AUCs).

A.N.M.A.T. FOLIO 357 MESA DE ENTRADAS

No se observó evidencia histopatológica de efectos adversos en el tracto reproductor de los machos.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Linezolid no fue teratogénico en ratones o ratas a niveles de exposición 4 veces (en ratones) o equivalentes (en ratas) al nivel de exposición esperado en humanos, tomando como base los AUCs. No obstante, se observaron toxicidades embriológicas y fetales (ver Efectos no-teratogénicos). No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento deberá ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Efectos no teratogénicos: En ratones, se observaron toxicidades embriológicas y fetales solamente a las dosis que causaron toxicidad materna (signos clínicos y reducido aumento del peso del cuerpo). Una dosis de 450 mg/kg/día (4 veces el nivel de exposición estimado en humanos basado en los AUCs) concordó con un aumento en la muerte embrionaria post-implantación, incluyendo pérdida total de crías, disminución de los pesos de los cuerpos de los fetos y aumento en la incidencia de la fusión de cartílagos en costillas.

En ratas, se observó toxicidad fetal a 15 y 50 mg/kg/día (niveles de exposición 0,13 – 0,64 veces la exposición estimada en humanos, respectivamente tomando como base los AUCs). Los efectos consistieron en disminución de los pesos de los cuerpos de los fetos y reducción en la osificación de la columna vertebral, un hallazgo frecuentemente observado en asociación con disminución en los pesos de los cuerpos de los fetos. Se observó ligera toxicidad en las madres, en la forma de reducción del aumento del peso del cuerpo, con 50 mg/kg/día.

Cuando ratas hembra fueron tratadas con 50 mg/kg/día (0,64 veces la exposición estimada en humanos tomando como base los AUCs) de linezolid durante el embarazo y la

A.N.M.A.T. FOLIO 359 MESA DE ENTRADAS

lactancia, la sobrevida de las crías disminuyó en los días post-nacimiento 1 a 4. A las crías que se permitió que maduraran hasta la edad de la reproducción, cuando se acoplaron, mostraron un aumento en la pérdida post-implantación, con una correspondiente disminución de la fertilidad.

Lactancia

Linezolid y sus metabolitos son excretados en la leche de las ratas durante el período de lactancia. Las concentraciones en la leche fueron similares a las observadas en el plasma de las madres. No se sabe si linezolid es excretado en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, debe tenerse precaución cuando este medicamento es administrado a una mujer durante el período de lactancia.

Uso pediátrico

Aunque puede ser posible extrapolar la eficacia en adultos a los pacientes pediátricos, la dosis adecuada y seguridad de este medicamento no han sido establecidas en este grupo. La depuración de linezolid está aumentada en pacientes pediátricos en comparación con adultos, resultando en una vida media más corta. Los regímenes de dosis pediátricas que proporcionan un perfil farmacocinético similar al de adultos no han sido determinados.

Uso geriátrico

De los 2046 pacientes tratados con linezolid en pruebas clínicas controladas fase 3, 589 (29 %) tenían 65 años o más y 253 (12 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas

La seguridad de las formulaciones de linezolid fue evaluada en 2046 pacientes enrolados en 7 pruebas clínicas controladas fase 3, que fueron tratados durante hasta 28 días. En estos

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

estudios, el 85 % de los efectos adversos informados con linezolid fueron descritos como leves a moderados. La siguiente tabla muestra la incidencia de los efectos adversos informados en como mínimo el 2 % de los pacientes en estas pruebas. Los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con linezolid fueron diarrea (incidencia del 2,8 % al 11,0 % en diferentes estudios), dolor de cabeza (incidencia del 0,5 % al 11,3 % en diferentes estudios) y náusea (incidencia del 3,4 % al 9,6 % en diferentes estudios).

Incidencia (%) de efectos adversos informados en ≥ 2 % de los pacientes en pruebas clínicas con linezolid controladas por drogas comparativas

Cuadro	Linezolid (n = 2046)	Todas las drogas comparativas* (n = 2001)
Diarrea	8,3	6,3
Dolor de cabeza	6,5	5,5
Náuseas	6,2	4,6
Vómitos	3,7	2,0
Insomnio	2,5	1,7
Constipación	2,2	2,1
Rash	2,0	2,2
Vahídos	2,0	1,9
Fiebre	1,6	2,1

* Drogas comparativas incluyen cefpodoxime proxetil 200 mg p.o. cada 12 horas; ceftriaxona 1 g i.v. cada 12 horas; claritromicina 250 mg p.o. cada 12 horas; dicloxacilina 500 mg p.o. cada 6 horas; oxacilina 2 g i.v., cada 6 horas; vancomicina 1 g i.v. cada 12 horas

Otros efectos adversos informados en estudios fase 2 y 3 incluyeron moniliasis oral, moniliasis vaginal, hipertensión, dispepsia, dolor abdominal localizado, y decoloración de la lengua.

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

La siguiente tabla muestra la incidencia de efectos adversos relacionados con la droga en como mínimo el 1 % de los pacientes en estas pruebas por dosis de linezolid.

Incidencia de efectos adversos droga-relacionados que ocurrieron en > 1 % de los pacientes tratados con linezolid en pruebas clínicas controladas por drogas comparativas

Efectos adversos	Infecciones no complicadas de la piel y estructura cutánea		Todas las otras indicaciones	
	Linezolid (n = 548) 400 mg p.o. cada 12 hs	Claritromicina (n = 537) 250 mg p.o. cada 12 hs	Linezolid (n = 1498) 600 mg cada 12 horas	Todas las demás drogas comparativas*(n = 1464)
% de pacientes con un efecto adverso droga-relacionado	25,4	19,6	20,4	14,3
% de pacientes que discontinuaron debido a efectos adversos droga-relacionados+	3,5	2,4	2,1	1,7
Diarrea	5,3	4,8	4,0	2,7
Náuseas	3,5	3,5	3,3	1,8
Dolor de cabeza	2,7	2,2	1,9	1,0
Alteración del gusto	1,8	2,0	0,9	0,2
Moniliasis vaginal	1,6	1,3	1,0	0,4
Infección fúngica	1,5	0,2	0,1	< 0,1
Tests de la función hepática anormal	0,4	0	1,3	0,5
Vómitos	0,9	0,4	1,2	0,4
Decoloración de la lengua	1,1	0	0,2	0
Vahídos	1,1	1,5	0,4	0,3
Moniliasis oral	1,4	0	1,1	0,4

* Las drogas comparativas incluyeron cefpodoxima proxetil 200 mg p.o. cada 12 horas; ceftriaxona 1 g i.v. cada 12 horas; dicloxacilina 500 mg p.o. cada 6 horas; oxacilina 2 g i.v. cada 6 horas; vancomicina 1 g i.v. cada 12 horas

+ Los efectos adversos droga-relacionados informados más comúnmente que condujeron a la discontinuación en los pacientes tratados con linezolid fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea y vómitos.

A.N.M.A.T. FOLIO 367 MESA DE ENTRADAS

Cambios de laboratorio

Este medicamento ha estado asociado con trombocitopenia al ser utilizado en dosis hasta e incluyendo los 600 mg cada 12 horas durante hasta 28 días. En pruebas fase 3 controladas con drogas comparativas, el porcentaje de pacientes que desarrolló un recuento plaquetario sustancialmente bajo (definido como menos del 75 % del límite inferior de los normal y/o línea de base) fue del 2,4 % (rango entre estudios: 0,3 al 0,0 %), con linezolid y del 1,5 % (rango entre estudios: 0,4 al 7,0 %) con un comparador. La trombocitopenia asociada con el uso de linezolid parece ser dependiente de la duración de la terapia (generalmente mayor a las 2 semanas de tratamiento). El recuento plaquetario para la mayoría de los pacientes volvió al rango normal/línea de base durante le período de seguimiento. No se identificaron efectos adversos clínicos relacionados en las pruebas fase 3 en pacientes que desarrollaron trombocitopenia. Los cuadros hemorrágicos fueron identificados en pacientes trombocitopénicos en un programa de uso compasivo para linezolid; el rol de linezolid en estos cuadros no puede ser determinado (ver PRECAUCIONES).

Los cambios observados en otros parámetros de laboratorio, sin importar la relación con la droga, no revelaron diferencias sustanciales entre linezolid y drogas comparativas. Estos cambios generalmente no fueron clínicamente significativos, ni condujeron a la discontinuación de la terapia y fueron reversibles. La incidencia de pacientes con como mínimo un valor hematológico o de la química sérica sustancialmente anormal se presenta en las siguientes tablas.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Porcentaje de pacientes que experimentaron como mínimo un valor de los tests de hematología sustancialmente anormal* en pruebas clínicas con linezolid controladas con drogas comparativas

Ensayo de laboratorio	Infecciones no complicadas de la piel y estructura cutánea		Todas las demás indicaciones	
	Linezolid 400 mg/12 hs	Claritromicina 250 mg/12 hs	Linezolid 600 mg/12 hs	Todos las demás drogas comparativas+
Hemoglobina (g/dl)	0,9	0,0	7,1	6,6
Recuento plaquetario ($x10^3/mm^3$)	0,7	0,8	3,0	1,8
WBC ($x\ 10^3/mm^3$)	0,2	0,6	2,2	1,3
Neutrófilos ($x\ 10^3/mm^3$)	0,0	0,2	1,1	1,2

* <75% (<50% para neutrófilos) del límite inferior de lo normal (LLN) para valores normales a la línea de base;<75% (<50% para neutrófilos) del LLN y de línea de base para valores anormales a la línea de base

+ Drogas comparativas incluyendo cefpodoxime proxetil 200 mg p.o. cada 12 horas; ceftriaxona 1 g i.v. cada 12 horas; dicloxacilina 500 mg p.o. cada 6 horas; oxacilina 2 g i.v. cada 6 horas; vancomicina 1 g i.v. cada 12 horas

Porcentaje de pacientes que experimentaron como mínimo un valor de la química de laboratorio en suero sustancialmente anormal

Análisis de laboratorio	Infecciones no complicadas de piel y estructura cutánea		Demás indicaciones	
	400 mg linezolid/12 hs	250 mg claritromicina/12 hs	600 mg linezolid/12 hs	Demás drogas comparativas
AST (U/L)	1,7	1,3	5,0	6,8
ALT (U/L)	1,7	1,7	9,6	9,3
LDH (U/L)	0,2	0,2	1,8	1,5
Fosfatasa	0,2	0,2	3,5	3,1

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

alcalina (U/L)				
Lipasa (U/L)	2,8	2,6	4,3	4,2
Amilasa (U/L)	0,2	0,2	2,4	2,0
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2	0,0	0,9	1,1
BUN (mg/dl)	0,2	0,0	2,1	1,5
Creatinina(mg/dl)	0,2	0,0	0,2	0,6

* > 2 x límite superior al normal (ULN) para valores normales a la línea de base

> 2 x ULN y 2 x línea de base para valores anormales a la línea de base

+ Las drogas comparativas incluyeron 200 mg de cefpodoxima proxetil p.o. cada 12 horas; 1 g de ceftriaxona i.v. cada 12 horas; 500 mg de dicloxacilina p.o. cada 6 horas; 2 g de oxacilina i.v. cada 6 horas; 1 g de vancomicina i.v. cada 12 horas

Sobredosificación

En caso de sobredosis, se aconseja proporcionar cuidados de mantenimiento, conservando la filtración glomerular. La hemodiálisis puede facilitar la más rápida eliminación de linezolid. En una prueba clínica fase I, aproximadamente el 30 % de una dosis de linezolid fue removida durante la sesión de hemodiálisis de 3 horas comenzando 3 horas después de administrada la dosis de linezolid. No se dispone de datos para la remoción de linezolid con diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los signos clínicos de toxicidad aguda en animales fueron disminución de la actividad y ataxia en ratas y vómitos y temblores en perros tratados con 3000 mg/kg/día y 2000 mg/kg/día, respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Presentaciones

Inyectable de 2mg/mL: Envases conteniendo 10 y 50 bolsas x 300 ml inyectable .

A.N.M.A.T.
FOLIO
364
MESA DE ENTRADAS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº
Director Técnico: Silvia Gelli
Fecha de última revisión:
PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.
Combate de los Pozos 336-CABA
Tel: 4382-1454

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR ENTRE 15ºC Y 30ºC – NO CONGELAR