Eurofarma

Código atual: **235686-00** Substitui: Lanzamiento

Substituir a arte anterior por esta, caso esteja em seu poder.

Produto: Bula Linezolida Guatemala, Bolivia e Chile

Dimensional: 440 x 360mm

Data: 26/01/18

Cores: PRETO

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

GED - CONTROLE DE MUDANÇA

Código Anterior	Código Atual	Alteração

440 mm

360 mm

APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA

Bula **DOBRADA** — **45 x 75mm**

Bula **ABERTA**

440 mm

360 mm

APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA

Faca **19-D3**

Bula **DOBRADA** — **45 x 75mm**

Bula **ABERTA**

APROVAÇÃO

BRASIL — ARTES

CHILE — DIRECCIÓN TÉCNICA

BRASIL — DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGEM

CHILE — ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

BRASIL — De: Deivison Donizete da Rocha

CHILE — GERENCIA COMERCIAL

Guatemala — GERENTE DE ENTRENAMIENTO

CHILE — SUPPLY CHAIN

Guatemala — DIRECCIÓN DE ASUNTOS REGULATORIOS

BOLIVIA — DIRECCIÓN TÉCNICA — APROVADO

Guatemala — DIRECCIÓN GENERAL

BOLIVIA — GERENCIA COMERCIAL — APROVADO

Guatemala — GERENTE DE PRODUCTO

Guatemala — GERENCIA DE MARKETING

ARTE FINAL

1420355

Eurofarma

LINEZOLID
SOLUCIÓN INYECTABLE
2 mg/mL

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Solución para Perfusión

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO Y PEDIÁTRICO* (véase el item 8. Dosificación y Modo de Usar)

SISTEMA CERRADO

PRESENTACIONES
Embalaje con 1, 6, 10 ó 25 bolsas que contienen 300 mL de Solución para perfusión de Linezolid Solución Inyectable 2 mg/mL.

CLASIFICACIÓN
Antibacteriano

COMPOSICIÓN
Cada mL de solución para perfusión contiene:
Linezolid ..... 2 mg
Excipientes* c.s.p. ..... 1 ml
* Citrato de Sodio Dihidratado (0,16%), Ácido Cítrico (0,09%), Dextrosa Monohidrato (5,02%), Hidróxido de Sodio†, Ácido Clorhídrico† y Agua para Inyectables.
† = para ajuste de pH

Contenido electrolítico:	Osmolaridad (aprox.):
5 mEq/300 mL de Sodio; 5 mEq/300 mL de Citrato	290 mOsm/L

INFORMACIONES AL PACIENTE

1. ¿PARA QUÉ SE INDICA ESTE MEDICAMENTO?
Se indica este medicamento para el tratamiento de infecciones, cuando se sabe o se presume que la infección sea causada por bacterias susceptibles (sensibles) a Linezolid. En estas infecciones están incluidas pulmonías (hospitalarias o adquiridas en la comunidad), infecciones de la piel o de tejidos blandos (incluyendo pie diabético, no asociado a la osteomielitis - infección del hueso).
- Infecciones por Enterococcus faecium resistente a Vancomicina, incluyendo casos con bacteremia.
- Pneumonia nosocomial causada por Staphylococcus aureus (cepas resistentes y susceptibles a Meticilina), o Streptococcus pneumoniae.
- Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, incluyendo infecciones de pie diabético sin osteomielitis concomitante, causadas por Spaphilococcus aureus (cepas susceptibles y resistentes a Meticilina), Streptococcus pyogenes o Streptococcus agalactiae.
- Infecciones no complicadas a la piel y estructura a la piel causadas por Staphylococcus aureus (sólo cepas susceptibles a Meticilina) o Streptococcus pyogenes.
- Pneumonia adquirida en la comunidad causada por Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a multidrogras MDRSP*). Incluyendo casos con bacteremia concomitante, o por Staphylococcus aureus (sólo cepas susceptibles a Meticilina).
- Linezolid no está indicada para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o sospechado es crítico que la terapia Gram-negativa específica sea iniciada inmediatamente.

2. ¿CÓMO FUNCIONA ESTE MEDICAMENTO?
Linezolid pertenece a una nueva clase de antibióticos del grupo de las *Oxazolidinonas*. Linezolid actúa inhibiendo e interrumpiendo el proceso de multiplicación de algunos tipos de bacterias que causan infecciones.

3. ¿CUÁNDO NO DEBO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se contraindica este medicamento a pacientes que presentan hipersensibilidad (alergia) a Linezolid o a cualquier componente de la fórmula. Se contraindica también este medicamento a pacientes que están usando cualquier medicamento que sea un inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (proteína que aumenta la velocidad de una determinada reacción química) (ej.: Fenelzina, Isocarboxazida) o hasta dos semanas de uso de cualquiera de estos medicamentos. Se contraindica este medicamento a pacientes que presentan: hipertensión (presión alta) no controlada, feocromocitoma (tumor, normalmente benigno, que causa aumento de la presión), tirеotoxicosis (conjunto de síntomas como nerviosismo, pérdida de peso, sudor en exceso; entre otros, que ocurren por el exceso de hormonas de la tiroides), síndrome carcinoide (conjunto de síntomas causados por un tipo específico de cáncer) y/o pacientes utilizando alguno de los siguientes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de acción directa o indirecta (ej.: Pseudoefedrina, Fenilpropanolamina), agentes vasoconstrictores (ej.: Epinefrina, Norepinefrina), agente dopaminérgicos (ej.: Dopamina, Dobutamina), inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor de serotonina 5-HT1 (triptanos), Meperidina o Buspirona.

4. ¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
En los casos de presentar síntomas de insuficiencia visual, como cambio en la agudeza visual (visión borrosa, pérdida de enfoque), visión de colores, visión borrosa o defecto en el campo visual, se recomienda una evaluación oftálmica inmediata. Debe monitorearse la función visual en todos los pacientes que reciben Linezolid por períodos prolongados (3 meses ó más) y en todos los pacientes que relaten nuevos síntomas visuales. Pacientes con insuficiencia renal grave (disfunción grave de los riñones): no es necesario ajuste de dosis. Sin embargo, debe administrarse Linezolid con cautela en estos pacientes y sólo cuando los beneficios esperados superen los riesgos teóricos. Linezolid no está aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones de la corriente sanguínea relacionadas con el catéter. No se establecieron la seguridad y la eficacia de Linezolid cuando se administra por períodos superiores a 28 días. El efecto de Linezolid sobre la capacidad de conducir o operar máquinas no se evaluó de forma sistemática. De desconocer el significado clínico de la interacción entre Linezolid y Rifampicina. Linezolid no tiene actividad clínica frente los patógenos Gram-Negativos y no se indica para el tratamiento de infecciones Gram-Negativas. Debe usarse Linezolid con cuidado especial en pacientes con alto riesgo de muerte por infecciones sistémicas, tales como aquellas infecciones relacionadas con los catéteres vasculares centrales en las unidades de cuidado intensivo. Linezolid no está aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones de la corriente sanguínea relacionadas con el catéter. Algunos pacientes que reciben Linezolid pueden manifestar aumento ligero y reversible de la presión sanguínea inducida por los medicamentos Pseudoefedrina o Fenilpropanolamina. Las dosis iniciales de fármacos adrenérgicos, como la Dopamina o agonistas de la Dopamina, deben reducirse y ajustarse por su médico para que se alcance la respuesta deseada. Relatos espontáneos muy raros de Síndrome serotoninérgico (presión alta, rigidez muscular, temblores, aumento de temperatura, aumento de los latidos cardíacos) se relataron con la administración concomitante de Linezolid y agentes serotoninérgicos. **Antibióticos:** no se observaron interacciones en los estudios de farmacocinética con el Aztreonam o la Gentamicina. Se desconocen el mecanismo de la interacción entre Rifampicina y Linezolid y su significado clínico. Siempre avise a su médico sobre todos los medicamentos que usted toma cuando se le prescriba a usted un nuevo medicamento. El médico tiene que evaluar si los medicamentos reaccionan entre sí cambiando su acción, o de la otra; esto se llama interacción medicamentosa.
Este medicamento contiene azúcar, por lo tanto, debe usarse con cautela en diabéticos.
Este medicamento no debe utilizarse por mujeres embarazadas, si cree estarlo o está intentando embarazarse, sin orientación médica o del cirujano-dentista. Linezolid pasa a la leche materna, y podría afectar al bebé, por lo que no debe ser administrado a mujeres en período de lactancia. Informe a su médico o cirujano-dentista si usted está usando algún otro medicamento. No use medicamento sin el conocimiento de su médico. Puede ser peligroso para su salud.

5. ¿CÓMO DEBO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Administración por Vía Intravenosa.
El médico debe señalar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis habitual recomendada es la que a continuación se indica:
Este medicamento puede utilizarse tanto como tratamiento inicial como para la sustitución o continuidad de otros tratamientos en infecciones bacterianas que sean susceptibles a este antibiótico. Los pacientes que comienzan el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a recibir la formulación oral, cuando clínicamente se indica. La solución para perfusión debe administrarse por 30 a 120 minutos. La dosis recomendada de Linezolid debe administrarse por Vía Intravenosa, dos veces al día para pacientes adultos y tres veces al día para pacientes en el grupo etario pediátrico.

DURACIÓN Y DOSIFICACIONES RECOMENDADAS

Infecciones *	Dosificaciones y Vías de Administración		Duración recomendada de tratamiento
	Pacientes pediátricos† (del nacimiento hasta 11 años de edad)	Adultos y Adolescentes (de 12 años de edad o más)	
Infecciones complicadas de piel y de la estructura de la piel Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concomitante Neumonía hospitalaria o nosocomial.	10 mg/Kg IV u Oral cada 8 horas	600 mg/Kg IV u Oral cada 12 horas	10 -14 días consecutivos
Infecciones enterocócicas resistentes a la Vancomicina, incluyendo bacteremia concomitante	10 mg/Kg IV u Oral cada 8 horas	600 mg IV u Oral cada 12 hora	14 - 28 días consecutivos
Infecciones no complicadas de piel y de la estructura de la piel	< 5 años: 10 mg/Kg IV u Oral cada 8 horas 5 - 11 años: 10 mg/Kg IV u Oral cada 12 horas	Adultos: 400 mg Oral cada 12 horas 600 mg/Kg IV u Oral cada 12 horas	10 -14 días consecutivos

* De acuerdo con los patógenos designados.
† Recién nacidos < 7 días: la mayoría de los recién nacidos pre-términos < 7 días de edad (edad de gestación < 34 semanas) presentan valores menores de depuración sistémica de Linezolid y valores mayores de ABC que muchos recién nacidos a término y lactantes de edades superiores. El tratamiento para estos recién nacidos debe comenzarse con una dosis de 10 mg/Kg cada 12 horas. Debe considerarse el uso de una dosis de 10 mg/Kg cada 8 horas en recién nacidos con una respuesta clínica inadecuada. Todos los pacientes recién nacidos deben recibir 10 mg/Kg cada 8 horas a partir de los 7 días de vida.

Pacientes Ancianos y Pacientes de Sexo Femenino: no es necesario ajuste de dosis.
Pacientes con Insuficiencia Renal: no es necesario ajuste de dosis. Sin embargo se recomienda que se administre Linezolid con cautela en tales pacientes sólo cuando el beneficio previsto supere el riesgo teórico. No hay datos sobre la experiencia de Linezolid administrada a pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua de ambulatorio o tratamientos alternativos para fallo renal (otros que la hemodiálisis).
Pacientes con Insuficiencia Hepática: no es necesario ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda que se administre Linezolid en tales pacientes sólo cuando el beneficio previsto supere el riesgo teórico.
Instrucciones para uso y manejo: retire el sobre cuando esté listo para usarse. Verifique si hay fuga apretando la bolsa firmemente. Si hubiere cualquier fuga, no utilice la bolsa, porque la esterilidad puede haberse afectado. Toda la solución no utilizada debe desecharse. Administre la solución para Perfusión Intravenosa en un período de 30 a 120 minutos. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso y sólo deben utilizarse las soluciones transparentes y libres de partículas. **No utilice las bolsas de Perfusión Intravenosa en conexiones en serie.** No introduzca aditivos en la solución. Si se realiza la Perfusión de Linezolid concomitantemente a la administración de otro fármaco, cada fármaco debe administrarse separadamente, de acuerdo con las dosis recomendadas y la vía de administración para cada producto. No conecte de nuevo las bolsas parcialmente usadas. La solución para Perfusión es compatible con las siguientes soluciones: Dextrosa al 5%, Cloruro de Sodio al 0,9%, Ringer Lactato para inyección (Solución de Hartmann para inyección).
Incompatibilidad: no introduzca aditivos en la solución. Si se realiza la Perfusión de Linezolid concomitantemente a la administración de otros fármacos, cada fármaco debe administrarse separadamente, de acuerdo con las dosis recomendadas y la vía de administración para cada producto. Del mismo modo, si fuera necesario usar el mismo catéter intravenoso para la infusión secuencial de varios medicamentos, debe lavarse el catéter antes y después de la administración de Linezolid, con pequeño volumen de la solución de infusión compatible. **La solución para Perfusión es físicamente compatible con los siguientes compuestos: Anfotericina B, Clorhidrato de Clorpromazina, Diazepam, Isetiónato de Pentamidina, Lactobionato de Eritromicina, Fenitoína Sódica y Sulfametoxazol Trimetoprima y químicamente incompatible con la Ceftriaxona Sódica.**
Precauciones especiales para almacenamiento: mantenga la bolsa protegida de la luz dentro del sobre y caja hasta el momento del uso. En estas condiciones la solución es estable de acuerdo con el plazo de validez descrito en el embalaje externo, antes de la abertura de la bolsa. Use inmediatamente después de abrir. Si no se usa inmediatamente, en las condiciones recomendadas de almacenamiento, no se asegura la eficacia y principalmente la seguridad de uso de este medicamento.
Siga la orientación de su médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.
No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

6. ¿QUÉ DEBO HACER CUANDO SE ME OLVIDÓ USAR ESTE MEDICAMENTO?
Como Linezolid es un medicamento de uso exclusivamente hospitalario, se define el plan de tratamiento por el médico que hace el seguimiento del caso. Si usted no recibe una dosis de este medicamento, el médico puede definir de nuevo el programa del tratamiento. La omisión de la dosis puede comprometer la eficacia del tratamiento.
En caso de dudas, busque orientación del farmacéutico o de su médico, o cirujano-dentista.

7. ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS ME PUEDE CAUSAR ESTE MEDICAMENTO?
Las reacciones adversas relacionadas con Linezolid consideradas en estudios clínicos controlados con incidencia ≥ 1% (común) y < 1% (poco común) fueron:

	Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos	Todas las otras indicaciones
Gastrointestinal	ADULTOS - Común: diarrea y náusea (mareo). Poco común: vómito. PEDIÁTRICOS - Común: dolor, calambres y distensión abdominal (aumento del volumen abdominal), diarrea, náusea y vómito.	ADULTOS - Común: diarrea y náusea (mareo) y vómito. PEDIÁTRICOS - Común: diarrea, náusea, vómito y sangrado gastrointestinal. Poco común: dolor, calambres y distensión abdominal (aumento del volumen abdominal).
Infecciones	ADULTOS - Común: moniliasis (infección causada por el hongo Candida) vaginal. Poco común: moniliasis oral.	ADULTOS - Común: moniliasis (infección causada por el hongo Candida) vaginal y moniliasis oral. PEDIÁTRICOS - Poco común: moniliasis oral.
De laboratorio	ADULTOS: pruebas hematológicas (de la sangre) y hepáticas (del hígado) anormales. PEDIÁTRICOS: pruebas hematológicas y hepáticas anormales.	ADULTOS: pruebas hematológicas (de la sangre) y hepáticas (del hígado) anormales. PEDIÁTRICOS: pruebas hematológicas y hepáticas anormales.
Metabólico y de nutrición		PEDIÁTRICOS - Común: hipopotasemia
Respiratorio	PEDIÁTRICOS - Común: faringitis (inflamación de la faringe) y tos.	PEDIÁTRICOS - Común: apnea (suspensión de respiración), disnea (falta de aliento) y neumonía. Poco común: tos y faringitis (inflamación de la faringe).
Sistema Nervioso	ADULTOS - Común: cambio del paladar, dolor de cabeza y mareo. PEDIÁTRICOS - Común: cefalea (dolor de cabeza) y fiebre.	ADULTOS - Común: cefalea. Poco común: cambio del paladar y mareo. PEDIÁTRICOS - Común: fiebre. Poco Común: cefalea (dolor de cabeza).

Post Comercialización: mielosupresión reversible (disminución de la función de la médula ósea en la producción de células de defensa, coagulación y hemoglobina), anemia (disminución del número de hemoglobina) reversible, leucopenia (reducción de células de defensa en la sangre), trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) se relató en algunos pacientes recibiendo Linezolid, que puede ser dependiente de la duración de la terapia con Linezolid. Debe considerarse el monitoreo con hemograma completo de pacientes que tengan riesgo aumentado de sangrado, con historial de mielosupresión preexistente, que reciban concomitantemente, medicamentos que puedan disminuir los niveles de hemoglobina, el recuento o la función de las plaquetas o que reciban Linezolid por más de 2 semanas. Se relató la ocurrencia de colitis pseudomembranosa, de grado ligero a riesgo de muerte, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolid. Por esta razón, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de cualquier agente antibacteriano. Se relató diarrea asociada con *Clostridium difficile* (especie de bacteria) que puede variar de diarrea ligera o colitis fatal como la colitis pseudomembranosa (inflamación de parte del intestino).
Informe a su médico, cirujano-dentista o farmacéutico la aparición de reacciones indesearles de pel el uso del medicamento. Informe también la empresa a través de su servicio de atención al cliente.
Atención: este producto es un medicamento que posee nueva indicación terapéutica en el país y, aunque las investigaciones hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque indicado y utilizado correctamente, pueden ocurrir eventos adversos imprevisibles o desconocidos. En este caso, informe a su médico.

8. ¿QUÉ DEBO HACER SI ALGUIEN USA UNA CANTIDAD MAYOR QUE LA INDICADA DE ESTE MEDICAMENTO?
Este medicamento siempre debe utilizarse ante la supervisión de un médico y dentro de hospitales, clínicas o instituciones de salud. La dosificación, frecuencia de utilización y posibles dosis diferentes de las preestablecidas en este prospecto se evaluarán por los médicos encargados. No se relataron casos de sobredosis. Sin embargo, las siguientes informaciones pueden ser útiles: se recomienda tratamiento de soporte, juntamente con el mantenimiento de la filtración glomerular (función del riñón). Aproximadamente el 30% de una dosis de Linezolid se retira por la hemodiálisis.
En caso de uso de gran cantidad de este medicamento, busque rápidamente auxilio médico y lleve el embalaje o prospecto del medicamento.

INFORMACIONES TÉCNICAS A LOS PROFESIONALES DE SALUD

1. INDICACIONES
Se indica Linezolid en el tratamiento de infecciones presumidas o de forma comprobada causada por bacterias sensibles (véase el espectro de acción en el item 3. Características Farmacológicas). Infecciones de piel y de tejidos blandos complicadas (incluyendo pie diabético sin osteomielitis concomitante) y no complicadas. Este medicamento es activo sólo contra bacterias Gram-positivas.
Linezolid no tiene actividad contra patógenos Gram-negativos. Se exige terapia Gram-negativa específica caso se confirme o se sospeche de un patógeno Gram-negativo concomitante (véase item 5. Advertencias y Precauciones e item 3. Características Farmacológicas).

2. RESULTADOS DE EFICACIA
Neumonía nosocomial: pacientes adultos con neumonía nosocomial clínica y radiológicamente documentada se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego. Los pacientes se trataron por 7 a 21 días. Un grupo recibió 600 mg cada 12 horas en Inyección Intravenosa de Linezolid, y el otro grupo recibió 1 g cada 12 horas de Vancomicina Intravenosa. Ambos grupos recibieron Aztreonam concomitante (1 a 2 g intravenosa cada 8 horas), que podría continuarse si clínicamente es indicado. Las tasas de cura en pacientes clínicamente capaces de ser evaluados fueron del 57% para los pacientes tratados con Linezolid y el 60% para los tratados con Vancomicina. Las tasas de cura en pacientes clínicamente capaces de ser evaluados con neumonía asociada a la ventilación fueron del 47% para los pacientes tratados con Linezolid y el 40% para los tratados con Vancomicina. Un análisis con intención de tratar modificada (MITT) de 94 pacientes tratados con Linezolid y de 83 tratados con Vancomicina incluía individuos que tuvieron un agente patológico aislado antes del tratamiento. Las tasas de cura en el análisis MITT fueron del 57% en pacientes tratados con Linezolid y del 46% para los tratados con Vancomicina. Las tasas de cura por patógeno para pacientes capaces de ser evaluados microbiológicamente se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Tasas de cura en la visita de prueba de cura para pacientes adultos microbiológicamente capaces de ser evaluados con neumonía nosocomial.

Patógeno	Curado	
	Linezolid n/N (%)	Vancomicina n/N (%)
Staphylococcus aureus	23/38 (61)	14/23 (61)
S. aureus resistente a la Meticilina	13/22 (59)	7/10 (70)
Streptococcus pneumoniae	9/9 (100)	9/10 (90)

Infecciones complicadas en la piel y en la estructura dérmica: pacientes adultos con infecciones complicada en la piel y en la estructura dérmica documentadas se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego, de uso doble de tratamiento inactivo, comparando medicamentos en estudio administrados por Vía Intravenosa seguidos de medicamentos dados oralmente por un total de 10 a 21 días de tratamiento. Un grupo de pacientes recibió inyección con 600 mg cada 12 horas IV de Linezolid seguida de tabletas con 600 mg cada 12 horas de Linezolid; el otro grupo recibió 2 g de Oxacilina cada 6 horas IV seguido de 500 mg cada 6 horas de Dicloxacilina oralmente. Las tasas de cura en pacientes clínicamente capaces de ser evaluados fueron del 90% en pacientes tratados con Linezolid y del 85% para los tratados con Oxacilina. Un análisis con intención de tratar modificada (MITT) de 316 pacientes tratados con Linezolid y de 313 tratados con Oxacilina incluía pacientes que satisfacían todos los criterios para la entrada en el estudio. Las tasas de cura en el análisis MITT fueron del 86% en pacientes tratados con Linezolid y del 82% para los tratados con Oxacilina. Las tasas de cura por patógeno para pacientes capaces de ser evaluados microbiológicamente se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Tasas de cura en la visita de prueba de cura para pacientes adultos microbiológicamente capaces de ser evaluados con infecciones complicadas en la piel y en la estructura dérmica.

Patógeno	Curado	
	Linezolid n/N (%)	Oxacilina / Dicloxacilina n/N (%)
Staphylococcus aureus	73/83 (88)	72/84 (86)
S. aureus resistente a la Meticilina	2/3 (67)	0/0 (-)
Streptococcus agalactiae	6/6 (100)	3/6 (50)
Streptococcus pyogenes	18/26 (69)	21/28 (75)

Un estudio separado proporcionó conocimiento adicional con el uso de Linezolid en el tratamiento de infecciones debido al *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (MRSA). Este fue un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes adultos hospitalizados con infección debido a MRSA documentada o sospechada. Un grupo de pacientes recibió inyección con 600 mg cada 12 horas de Linezolid IV seguida por tabletas con 600 mg cada 12 horas de Linezolid. El otro grupo de pacientes recibió 1 g cada 12 horas de Vancomicina IV. Ambos grupos se trataron por 7 a 28 días y pudieron recibir Aztreonam o Gentamicina concomitante si clínicamente es indicado. Las tasas de cura en pacientes microbiológicamente capaces de ser evaluados con infección debido a MRSA en la piel o en la estructura dérmica fueron de 26/33 (79%) para pacientes tratados con Linezolid y de 24/33 (73%) para pacientes tratados con Vancomicina.

PACIENTES PEDIÁTRICOS
Infecciones debido a organismos Gram-positivos: un estudio sobre seguridad y eficacia proporcionó conocimiento sobre el uso de Linezolid en pacientes pediátricos para el tratamiento de neumonía nosocomial, infecciones complicadas en la piel y en la estructura dérmica, bacteremia relacionada al catéter, bacteremia de origen no identificada y otras infecciones debido a patógenos bacterianos Gram-positivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente y susceptible a Meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina. Los pacientes pediátricos recién nacidos a 11 años de edad con infecciones causadas por organismos Gram-positivos documentados o sospechadas se inscribieron en un estudio aleatorizado, abierto, comparador-controlado. Un grupo de pacientes recibió inyección con 10 mg/Kg de Linezolid IV cada 8 horas seguida por Linezolid para 10 mg/Kg cada 8 horas de Suspensión Oral. Un segundo grupo recibió 10 a 15 mg/Kg de Vancomicina IV cada 6 a 24 horas, dependiendo de la edad y del renal clearance [depuración renal]. Pacientes que tenían infecciones VRE confirmadas se colocaron en un tercer brazo del estudio y recibieron 10 mg/Kg cada 8 horas de Linezolid IV y/o oralmente. Todos los pacientes se trataron por un total de 10 a 28 días y pudieron recibir antibióticos Gram-negativos concomitantes si clínicamente es indicado. En la población con intención de tratar (ITT), había 206 pacientes aleatorizados para Linezolid y 102 pacientes aleatorizados para Vancomicina. 116 (57%) pacientes tratados con Linezolid y 55 (54%) tratados con Vancomicina eran clínicamente capaces de ser evaluados. Las tasas de cura en pacientes ITT fueron del 81% en pacientes aleatorizados para Linezolid y del 83% en pacientes aleatorizados para Vancomicina (Intervalo de Confianza del 95% de la diferencia del tratamiento: -13%, 8%). Las tasas de cura en pacientes clínicamente capaces de ser evaluados fueron del 91% en pacientes tratados con Linezolid y del 91% para los tratados con Vancomicina (IC del 95%: -11%, 11%). Los pacientes con intención de tratar modificada (MITT) incluían pacientes ITT que, en los valores basales, tuvieron un elemento patológico Gram-positivo aislado en el lugar de la infección o en la sangre. Las tasas de cura en pacientes MITT fueron del 80% en pacientes aleatorizados para Linezolid y del 90% en pacientes aleatorizados para Vancomicina (IC del 95%: -23%, 3%). Las tasas de cura para pacientes ITT, MITT y clínicamente capaces de ser evaluados se presentan en la Tabla 3. Después que el estudio se haya concluido, 13 pacientes adicionales que variaban de 4 días a 16 años de edad se inscribieron en una extensión abierta del brazo VRE del estudio. La Table 5 proporciona las tasas de cura clínica por patógeno para pacientes microbiológicamente capaces de ser evaluados, incluyendo pacientes microbiológicamente capaces de ser evaluados con *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina en la extensión de este estudio.

Tabla 3. Tasas de cura en la visita de prueba de cura para pacientes pediátricos con intención de tratar, intención de tratar modificada y clínicamente capaces de ser evaluados a través de diagnóstico en la línea basal.

Población	ITT		MITT*		Clínicamente Capaces de Ser Evaluados	
	Linezolid n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Linezolid n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Linezolid n/N (%)	Vancomicina n/N (%)
Cualquier diagnóstico	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
Bacteremia de Origen No Identificada	22/29 (76)	11/16 (69)	8/12 (67)	7/8 (88)	14/17 (82)	7/9 (78)
Bacteremia relacionada con el catéter	30/41 (73)	8/12 (67)	25/35 (71)	7/10 (70)	21/25 (84)	7/9 (78)
Infecciones complicadas en la piel y en la estructura dérmica	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
Neumonía nosocomial	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
Otras infecciones 24/62 (92)		8/9 (89)	11/12 (92)	4/4 (100)	18/19 (95)	4/4 (100)

* Pacientes MITT = ITT con un elemento patológico Gram-positivo aislado en la línea basal.

Tabla 4. Tasas de cura en la visita de prueba de cura para pacientes pediátricos microbiológicamente capaces de ser evaluados con infecciones debido a patógenos gram-positivos.

Patógeno	Microbiológicamente Capaz de Ser Evaluado	
	Linezolid n/N (%)	Vancomicina n/N (%)
Enterococcus faecium resistente a la Vancomicina	6/8 (75)*	0/0 (-)
Staphylococcus aureus	36/38 (95)	23/24 (96)
S. aureus resistente a la Meticilina	16/17 (94)	9/9 (100)
Streptococcus pyogenes	2/2 (100)	1/2 (50)

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

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 sistémicas relacionadas con el catéter causadas por patógenos Gram-positivos comparando Linezolid (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 a 28 días. La tasa de mortalidad en este estudio fue 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para Linezolid y el comparador, respectivamente. Basado en estos resultados de regresión logística, la razón estimada es de 1.426 [IC 95%: 0,970, 2,098]. Como la causalidad no se estableció, el desequilibrio observado ocurrió principalmente en pacientes tratados con Linezolid que presentaban en el pre-tratamiento patógenos Gram-negativos, mezcla de patógenos Gram negativos y Gram positivos, o ningún patógeno. Pacientes aleatorizados para Linezolid que tenían sólo una infección Gram -positiva en el pre-tratamiento, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia Gram-positiva presentaron una tasa de supervivencia similar al comparador.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a una nueva clase de antibióticos, las Oxazolidinonas, con actividad *in vitro* contra las bacterias Gram-positivas aerobios, algunas bacterias Gram-negativas y microorganismos anaerobios. Linezolid inhibe de forma selectiva la síntesis de proteína bacteriana a través de un mecanismo de acción singular. Linezolid se vincula a los sitios de ribosomo bacteriano (23S de la sub-unidad 50S) e impide la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, esencial para el proceso de transcripción.
Susceptibilidad: sólo microorganismos relevantes a las indicaciones clínicas están presentes a continuación:

Categoría
ORGANISMOS SUSCEPTIBLES (incluso los resistentes a la Oxacilina y a los glucopéptidos) 1) Microorganismos Gram-positivos aerobios *Staphylococcus aureus** Staphylococci coagulasa negativa *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Streptococci del grupo C Streptococci del grupo G 2) Microorganismos Gram-positivos anaerobios *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus species*
MICROORGANISMOS RESISTENTES *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria species* *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas species*

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

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

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

S = Susceptible; I = Susceptibilidad Intermediaria; R = Resistente
[a] La ausencia de datos en la actualidad sobre cepas resistentes impide la definición de otras categorías "susceptible." Las cepas con resultados sugestivos de una categoría "no susceptible" deben probarse de nuevo y caso el resultado se confirme, deben enviarse a un laboratorio de referencia.
[b] Los estándares de interpretación para *S. pneumoniae* y *Streptococcus* spp. (excepto *S. pneumoniae*) se aplican sólo para pruebas realizadas por microdilución utilizando medio Mueller-Hinton catión-ajustado con 2 al 5% de sangre lisado de caballo sembrado directamente con una suspensión de colonia e incubado a 35ºC por 20 a 24 horas.
[c] Los estándares de interpretación de los diámetros de zona se aplican sólo para pruebas realizados utilizando Agar Mueller-Hinton enriquecido con el 5% de sangre desfibrinado de oveja sembrado directamente con una suspensión de colonia e incubado al 5% de CO_2 a 35ºC por 20 a 24 horas.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
1) Absorción: Linezolid se absorbe rápida y extensivamente después de la administración Oral. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan dentro de 2 horas después de la administración y la biodisponibilidad oral absoluta (equivalencia de los niveles de suero absorbidos una dosis dada) es aproximadamente el 100%). La absorción a partir de la Suspensión Oral es semejante a la obtenida con las tabletas recubiertas y no se afecta significativamente por alimentos. La $C_{máx}$ y $C_{máx}$ (promedio y desviación estándar) de Linezolid en el plasma en el estado de equilibrio se determinaron en 15,1 (2,5) mg/L y 3,68 (2,68) mg/L, respectivamente, después de administraciones intravenosas de 600 mg, cada 12 horas. En otro estudio con dosis oral de 600 mg cada 12 horas, la $C_{máx}$ y $C_{máx}$ se determinaron en 21,2 (5,8) mg/L y 6,15 (2,94) mg/L, respectivamente, en el estado de equilibrio. Las condiciones de estado de equilibrio se alcanzaron el segundo día de tratamiento.
2) Distribución: el volumen de distribución en el estado de equilibrio es, en promedio, de 40 a 50 litros en adultos saludables y se aproxima del