

# LINEZOLID

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes  
Fecha: octubre 2008

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Linezolid

**Indicación clínica solicitada:**

Tratamiento empírico:

Neumonía grave (comunitaria o nosocomial) en pacientes con alta sospecha de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MARSA), portador previo, actual, o tras endemia en la unidad, como alternativa a tratamiento con glicopéptidos.

Esta indicación será mantenida solamente hasta el conocimiento bacteriológico de los gérmenes indicados, tras la que el tratamiento será dirigido.

Será un tratamiento ampliado con cobertura a gram negativo (G-), dada la no certeza frente al germen responsable.

Tratamiento dirigido:

1. Neumonía por MARSA o SCN (*Staphylococcus Coagulasa Negativo*) meticilin-resistente como alternativa a vancomicina.
2. Infecciones graves y profundas de partes blandas, producidas por MARSA o SCN meticilin-resistentes. En caso de infecciones mixtas (G+ y G-) sólo si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles.
3. Infecciones producidas por Enterococos resistentes a glicopéptidos, resistentes o sensibilidad disminuida a la penicilina y que exista alergia a  $\beta$ -lactámicos.
4. Infecciones producidas por G+ (estreptococos, estafilococos...) que no responden al tratamiento convencional (tratamiento de rescate) o en las que dicho tratamiento está produciendo alteraciones clínicas o tóxicas importantes (alergias, insuficiencia renal...)
5. Como alternativa oral a un tratamiento frente a G+ de larga evolución que permita alta hospitalaria.

No se recomienda su uso en endocarditis o infecciones del sistema nervioso central por gérmenes sensibles dada la limitada experiencia del mismo, salvo como tratamiento de rescate o indicación realizada por especialista enfermedades infecciosas.

Siempre que la indicación se adapte a ficha técnica. En caso contrario se tramitará como uso compasivo.

**Autores / Revisores:** Ana Lozano Blázquez

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio:** Comisión de Infecciones y Política antibiótica.

**Justificación de la solicitud:** No precisa ajuste de dosis en IR (insuficiencia renal) ni monitorización de niveles plasmáticos, mecanismo de acción innovador, buena difusión a tejidos como pulmón, pocas resistencias en el momento actual, posibilidad de administrar por vía oral, evitando hospitalizaciones innecesarias.

**Fecha recepción de la solicitud:** 25-2-2008.

**Petición a título:** Consenso Comisión de Infecciones y Política antibiótica.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Linezolid

**Nombre comercial:** Zyvoxid®

**Laboratorio:** Pfizer

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros antibacterianos

Código ATC: J01XX

**Vía de administración:** Intravenosa y oral

**Tipo de dispensación:** Hospitalaria

**Vía de registro:** Reconocimiento mutuo (Reino Unido)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
2 mg/mL bolsa 300 mL	10	970145	62,67
600 mg comprimidos	10	904227	62,67

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA<sup>1</sup>.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas. Posee actividad *in vitro* frente a bacterias aeróbicas G+ y microorganismos anaerobios. Inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Específicamente, se une al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: julio 2001

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

FDA<sup>2</sup>: abril 2000

- Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, incluyendo casos de bacteriemia.
- Neumonía nosocomial causada por *S.aureus* ó *S. neumoniae* (penicilin sensible).
- Neumonía adquirida en la comunidad causada por *S.aureus* (sólo meticilin sensible) ó *S. neumoniae* (penicilin sensible).
- Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus* ó *S.pyogenes* complicadas o no y las complicadas causadas por *S. agalactiae*.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

600 mg/12 horas por vía intravenosa u oral.

La presentación oral puede tomarse con o sin alimentos.

La duración del tratamiento para las indicaciones recomendadas es de 10-14 días. No se ha establecido la eficacia y seguridad de linezolid cuando se administra más de 28 días.

##### 4.4 Farmacocinética.

La biodisponibilidad oral es del 100% , por lo que los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a la presentación oral, cuando esté indicado clínicamente. El estado estacionario se alcanza al segundo día.

La unión a proteínas plasmáticas se sitúa alrededor de un 31% y no es dependiente de la concentración.

Se metaboliza principalmente por oxidación, formándose dos metabolitos inactivos.

Se excreta por orina, siendo su semivida de eliminación de 5-7 horas.

##### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Linezolid	Vancomicina	Teicoplanina
Presentación	600 mg bolsa perfusión IV 600 mg comp	1 g vial	400 mg vial
Posología	600 mg/12h	15 mg/kg/12 h	6 mg/kg/12-24 h
Características diferenciales	Pocas resistencias Permite terapia secuencial S a enterococo R a vanco No necesita ajuste en IR	Necesario monitorizar niveles plasmáticos y ajustar dosis	Permite vía IM

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se hace una búsqueda en Medline con el criterio "linezolid" y el límite de "meta-analysis", encontrándose uno publicado en 2008<sup>3</sup>

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	PAUTA LINEZOLID	PAUTA COMPARATIVA	PACIENTES ESTUDIADOS	EFICACIA (%)
Sharpe et al (2005)	Estándar	Pacientes hospitalizados ( $\geq 18$ años) con complicaciones en IPTB por MRSA	Oral 600 mg/12h	Vancomicina IV 1 g/12h	Total: 117	97/43
Weigelt et al (2005)	Multicéntrico	Pacientes hospitalizados con sospechas o confirmación de complicaciones en IPTB	IV o Oral 600 mg/12 h seguido de oral	Vancomicina IV 1g /12h seguido de penicilina semisintética oral por confirmación de infecciones MSSA	Total: 1200	92/90
Cepeda et al (2004)	Multicéntrico Doble ciego	Pacientes de UCI ( $\geq 16$ años) con confirmación o sospecha de infecc. G+	IV 600 mg/12h	Teicoplanina IV 400 mg/12 h seguido de Teicoplanina IV 400 mg/24h	100 vs 104	N: 83/72 B: 82/72
Lipsky et al (2004)	Multicéntrico	Pacientes ( $\geq 18$ años) con Infecciones de pie diabético	IV 600 mg/12h	Ampicilina-Sulbactam 1.5-3 g IV/6h o Amoxicilina-Clavulánico Oral 625 mg/8h o 1 g/12h	Total: 371	81/71
Wilcox et al (2004)	Multicéntrico	Pacientes hospitalizados ( $\geq 13$ años) con confirmación o sospecha de infecciones G+	IV 600 mg/12h seguido o no por oral 600 mg/12h	Teicoplanina IV-IM 200-800 mg/24h	219 vs 219	N: 93/91 B: 75/48 IPTB: 93/87
Kaplan et al (2003)	Multicéntrico	Pacientes hospitalizados ( $\leq 12$ años) con confirmación o sospecha de infecciones G+	IV 10 mg/ kg/8h seguido de oral 10mg/kg/8h	Vancomicina IV 10-15 mg/kg/6-24h seguido de antibióticos apropiados (clindamicina)	219 vs 102	N: 90/100 B: 82/74 IPTB: 93/90
Wible et al (2003)	Multicéntrico Simple ciego	Pacientes hospitalizados ( $\leq 17$ años) con IPTB no complicadas	Oral 10 mg/ kg/12h o 600 mg/12h si son $> 12$ años	Cefradoxilo Oral 15 mg/kg/12h o 500 mg/12h en $> 12$ años	252 vs 256	91/90
Wunderink et al (2003)	Multicéntrico Doble ciego	Pacientes ( $\geq 18$ años) con neumonía nosocomial.	IV 600 mg/12h	Vancomicina IV 1 g/12h	321 vs 302	N: 68/65
San Pedro et al (2002)	Multicéntrico	Pacientes recién hospitalizados ( $\geq 13$ años) con sospechas de NAC	IV 600 mg/12h seguido de Oral 600 mg/12h	Ceftriaxona IV 1 g/12h seguido de Cefpodoxima Oral 200 mg/12h	381 vs 366	N: 89/89 B: 93/68
Stevens et al (2002)	Multicéntrico	Pacientes hospitalizados ( $\geq 13$ años) con sospechas de infecciones MRSA	IV 600 mg/12h seguido de Oral 600 mg/12	Vancomicina IV 1 g/12	240 vs 220	N: 75/75 B: 60/70 IPTB: 79/73
Rubinstein et al (2001)	Multicéntrico Doble ciego	Pacientes ( $\geq 18$ años) con sospecha de NN	IV 600 mg/12h	Vancomicina IV 1 g/12h	Total: 402	N: 66/68
Stevens et al (2000)	Multicéntrico Doble ciego	Pacientes hospitalizados ( $\geq 18$ años) con sospecha de complicaciones en IPTB	IV 600 mg/12h seguido de Oral 600 mg/12h	Oxacilina IV 2 g/6h seguido de Dicloxacilina Oral 500 mg/6h	403 vs 423	90,3/85,7

MRSA: S. aureus meticilina resistente. MSSA: S.aureus meticilina sensible.  
IPTB: Infecciones de piel y tejidos blandos. N: Neumonía. B: Bacteriemia

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

De los 12 Ensayos Clínicos (EC) evaluados en el meta-análisis, 6 son de alta calidad y los otros 6 de baja, según la escala de Jadad. 4 son no ciegos.

En cuanto a las limitaciones:

- Linezolid se compara en estos EC con varios regímenes (glicopéptidos y b-lactámicos). En 4 de ellos los b-lactámicos usados no eran el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas.
- Algunos de los pacientes con neumonía nosocomial no ingresaban en el hospital, sino que estaban en residencias de crónicos.
- Los niveles plasmáticos de vancomicina no se miden rutinariamente para asegurar niveles terapéuticos, lo que puede haber contribuido a un menor éxito del tratamiento en los grupos de vancomicina.
- En algunos casos de IPTB graves se excluyen patologías como fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, quemaduras infectadas, con lo que no se puede estimar la efectividad real en IPTB.

El meta-análisis concluye, que a pesar de las limitaciones, linezolid parece ser más efectivo que glicopéptidos o B- lactámicos para el tratamiento de IPTB por G+. En pacientes con bacteriemia, los datos disponibles son limitados. Parece que no existe diferencia entre linezolid y glicopéptidos o B- láctamicos en el tratamiento de la neumonía nosocomial. La posibilidad de trombocitopenia, el desarrollo de resistencias y la necesidad de reservar los nuevos antibióticos, son factores importantes que limitarán el uso de linezolid a poblaciones específicas o infecciones que son difíciles de tratar con otros antibióticos.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica :

*GEIPE-SEIMC*<sup>4</sup>:

Neumonía nosocomial: Linezolid o vancomicina constituyen el tratamiento de primera línea en neumonía nosocomial por MRSA (evidencia A-I). En pacientes hemodinámicamente inestables y en los que existe un alto riesgo de padecer insuficiencia renal, el linezolid debe contemplarse como primera elección.

Bacteriemias: por MRSA se recomienda el empleo de vancomicina (A-I). teicoplanina o linezolid serían antibiótico de primera elección en pacientes con elevado riesgo de desencadenar insuficiencia renal (A-II). En bacteriemia por enterococos resistente a la vancomicina debe tratarse con linezolid (C-III).

IPTB: en infecciones por MRSA linezolid sería el tratamiento de primera elección (A-I).

- Evaluación Nacional:

Carmona et al<sup>5</sup>: Linezolid, por su buena actividad frente a bacterias G+, incluyendo cepas multirresistentes de estafilococos y enterococos y por su bajo nivel de resistencias (por el momento), debe utilizarse como antibiótico de reserva para:

- Tratamiento de infecciones graves producidas por G+ resistentes a glucopéptidos y otros antibióticos (MARSAs, *S. aureus* con sensibilidad reducida a glucopéptidos, enterococos resistentes a vancomicina).
- Tratamiento de infecciones por G+ en pacientes en que por toxicidad no pueden emplearse los antibióticos de elección.
- Tratamiento secuencial vía oral en infecciones por G+ resistentes en los cuales no existe otra alternativa por vía oral.

- Evaluación Internacional:

*UKMI*<sup>6</sup>: dado que la evidencia sugiere un efectividad similar a otros antibióticos y debido a la preocupación sobre la emergencia de resistencias, el uso de linezolid debería reservarse a especialistas en situaciones donde otros antibióticos han fallado o son inapropiados debido a resistencias.

*London New Drugs Group*<sup>7</sup>:

- La prescripción de linezolid debería restringirse a infecciones complicadas o donde la resistencia está documentada o exista alta sospecha o cuando otros fármacos hayan fallado.
- Debe iniciarse el tratamiento en Atención Especializada.
- Sólo se prescribirá por recomendación de microbiología o de enfermedades infecciosas.
- Es importante retirar los reservorios de infección, como puede ser el drenaje de abscesos y la retirada de prótesis infectadas.
- Se debe continuar con el tratamiento oral al alta si esto facilita el alta temprana.

CCOHTA<sup>8</sup>: La utilidad del linezolid viene demostrada por su capacidad de tratar infecciones graves en las que la terapia actual es limitada. Sin embargo, su eficacia para el tratamiento de infecciones menos graves es similar a la de otros antibióticos; por lo que sería una opción válida para el tratamiento de infecciones graves por G+ resistentes a la terapia estándar. La experiencia se limita a 28 días de tratamiento.

Prescribir<sup>9</sup>: linezolid no se recomienda para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, para la que hay disponible multitud de antibióticos. Puede ser una opción tras la combinación de quinupristina+dalfopristina, para tratar neumonías nosocomiales e IPTB complicadas, debidas a bacterias multiresistentes, dependiendo de los test de resistencias.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La información se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas hasta un máximo de 28 días<sup>1</sup>. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó acontecimientos adversos; los notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (4.2%), náuseas (3.3%), cefalea (2.1%) y candidiasis oral (0.8%) y vaginal (1.1%). Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a suspender el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco.

En el metaanálisis de Falagas<sup>(3)</sup> linezolid parece tan seguro como los fármacos con los que se compara, siendo también similar el número de pacientes que abandonan los ensayos por efectos secundarios. Sin embargo, se encuentra un aumento de incidencia de trombocitopenia en los pacientes tratados con linezolid.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Mielosupresión<sup>(8)</sup> : En los EC que se llevaron a cabo con linezolid , la incidencia de trombocitopenia y anemia no fue mayor que la de los antibióticos comparadores, sin embargo durante los primeros seis meses tras la comercialización en EEUU se notificaron 72 reacciones adversas hematológicas ( 32 casos de trombocitopenia, 19 de anemia, 12 de pancitopenia y 2 de leucopenia). Por todo esto el laboratorio fabricante remitió una carta a los profesionales y añadió una nueva información de seguridad sobre la necesidad de realizarse recuentos continuos completos semanalmente en tratamientos superiores a dos semanas, aquellos con mielosupresión resistente, los que reciben fármacos con potencial mielosupresor o en infecciones crónicas que han recibido antibioterapia previa o concomitante<sup>10</sup>.

A raíz de un EC donde se comparaba linezolid con vancomicina en pacientes con infección relacionada con catéter en los que se vio que aumentaba la mortalidad en el grupo de linezolid en los pacientes con infecciones mixtas (gram positivos y gram negativos) o en aquellos sin infección basal, en abril del 2007 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta de seguridad<sup>11</sup> donde se restringía las condiciones de uso de linezolid en IPTB cuando se sospeche una infección mixta sólo si no hay alternativas terapéuticas disponibles.

Si se sospecha o se documenta un patógeno gram negativo se debe iniciar concomitantemente un tratamiento específico frente a gram negativos.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

#### -Precauciones

- **Pediatría:** los datos de eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años son insuficientes y, por tanto, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad.
- **Embarazo:** No debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere al posible riesgo.
- **Lactancia:** linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento.

- Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada. En insuficiencia renal grave (CICr < 30 ml/min): no se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes, no obstante, ya que se desconoce la significación clínica de la exposición de estos pacientes a altas concentraciones, se recomienda especial precaución y administrar únicamente si el beneficio esperado supera al riesgo teórico. Hemodiálisis: Administrar después de la diálisis (alrededor del 30% de la dosis se elimina durante 3 h de hemodiálisis). Se recomienda especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y solamente si el beneficio esperado supera al riesgo teórico. No hay experiencia en la administración de linezolid con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia (diferentes de la hemodiálisis).

**-Contraindicaciones:**

A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes patologías de base o que estén en tratamiento con los siguientes medicamentos:

- Pacientes con hipertensión arterial no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, hipertiroidismo, trastornos bipolares, alteraciones psicoafectivas, confusión.
- Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (ej. dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

**-Interacciones:**

- IMAO. Al igual que los IMAO, el linezolid también se comporta como un inhibidor no selectivo y ligero de la MAO. Podría potenciarse los efectos y toxicidad de los IMAO, por lo que se recomienda evitar la asociación y no administrar linezolid hasta pasados 14 días de suspender el IMAO.
- Pseudoefedrina, fenilpropanolamina y otros fármacos simpaticomiméticos (incluidos broncodilatadores) y dopaminérgicos. El linezolid intensifica el efecto hipertensivo producido por estos fármacos en voluntarios sanos normotensos, dando lugar a incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda evitar la asociación salvo que se disponga de los medios necesarios para monitorizar continuamente la presión arterial.
- Fármacos serotoninérgicos (antidepresivos, antimigrañosos serotoninérgicos, buspirona, dextrometorfano). La administración conjunta de linezolid con estos fármacos podría dar lugar a la aparición de síndrome serotoninérgico al inhibir ligeramente la MAO encargada de metabolizar a la serotonina. Se recomienda evitar la asociación salvo que se pueda controlar continuamente la presión arterial. En caso de asociación, es aconsejable vigilar la posible aparición de los síntomas de este cuadro (fiebre, hiperreflexia, mioclonía).
- Alimentos. El linezolid podría dar lugar a crisis hipertensivas al ingerir alimentos ricos en tiramina (queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja), por lo que se recomienda evitar su ingesta.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Linezolid 600 mg	Vancomicina 1g	Teicoplanina 400 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	62,67	4,47	37,81
Posología	600 mg/12 h	1g /12 h	400 mg/12h 3 dosis y luego cada 24 h
Coste día	125,24 €	8,94 €	37,81 €
Coste 10 días tratamiento	1252,4 €	89,4 €	415,91 €

<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	1163 €		
--	--------	--	--

Desde que se comenzó a usar en el Hospital, en agosto de 2006, hasta agosto de 2008 previa solicitud de medicamento no incluido en Guía y algunas veces como uso compasivo, se pautaron 41 tratamientos con linezolid en: 12 sepsis, 6 prótesis infectadas, 6 bacteriemias, 5 peritonitis, 3 osteomielitis, 2 neumonías, 2 meningitis, 2 infecciones de piel y tejidos blandos, 1 endocarditis, 1 empiema pleural y 1 endoftalmítis, de los cuales 17 eran causados por MRSA y 4 por Enterococos. 19 tratamientos duraron menos de 14 días y 22 más de 14 días. La justificación fue de 26 tratamientos por IR, 6 pacientes críticos y 6 alergias. El Servicio prescriptor fue en 17 casos UCI, 13 la unidad de enfermedades infecciosas, y 11 otros servicios.

NHC	Diagnóstico	Microorganismo	Justificación	VIA	Días	Fecha	SERVICIO
240038	Sepsis	E. Faecium	Mal acceso venoso	OR	7	10/08/2006	MIN
365693	Peritonitis	E. Faecium + marsa	Paciente crítico	IV	28	05/09/2006	UCI
406726	Bacteriemia	S. Aureus	Ir	OR	12	16/09/2006	NFL
8324	Prótesis infectada	Marsa	Ir	OR	14	02/10/2006	UIN
518104	Bacteriemia	Marsa	Ir	OR	13	10/11/2006	UIN
477235	Sepsis	S. Varios	Ir	IV	10	15/11/2006	UCI
151114	Sepsis	?	Paciente crítico	IV	21	30/11/2006	UCI
360553	Prótesis infectada	Marsa	Alergia	OR	14	12/01/2007	UIN
8324	Prótesis infectada	S. Aureus	Alergia + ir	OR+IV	10+5+14	19/01/2007	UIN
33737	Sepsis	?	Ir	IV	15	22/02/2007	UCI
521865	Peritonitis	S. Varios	Ir	IV	14	01/03/2007	UCI
12449	Prótesis infectada	Marsa	Ir y posterior domicilio	IV+OR	4+14+7	13/03/2007	UIN
416384	Bacteriemia	Marsa	Ir	IV	7	19/03/2007	UIN
363298	Endoftalmítis	?	Alergia + ir	IV	15	13/04/2007	MIN
367441	I.piel y tej blandos	Marsa	Ir	IV	15	19/04/2007	CVA
521307	Osteomielitis	?	Alergia + ir (hd)	OR	21	19/04/2007	NFL
348766	Sepsis	Marsa	Ir	IV	22	04/05/2007	UCI
10327	Sepsis	?	Ir	IV	14	10/05/2007	UCI
483820	Bacteriemia	?	Ir	IV	14	12/05/2007	UIN
348666	Empiema pleural	S. Epidermidis	Ir	IV	21	19/06/2007	UCI
497365	Sepsis	S. Varios	Paciente crítico	IV	6	20/07/2007	UCI
448768	Bacteriemia	Marsa	Domicilio	OR	6	23/07/2007	MIN
527647	Sepsis	Marsa	Ir	IV	8	27/07/2007	UCI
346481	Osteomielitis	?	Ir	IV	14	30/07/2007	UIN
300221	Peritonitis	S. Epidermidis + e. Faecium	Paciente crítico	IV	10	14/08/2007	UCI
529034	Peritonitis	St. Viridans	Paciente crítico	IV	10	28/08/2007	UCI
530593	Bacteriemia	S. Hominis	Nefrectomizada	OR	11	18/09/2007	MIN
533056	Neumonia	Marsa	Ir	IV	3	05/11/2007	UCI
70694	Sepsis	Marsa	lh, ir	IV	3	30/11/2007	UCI
401882	Neumonia	S.epidermidis	Ir./ resistencia vanco	IV	27	23/01/2008	UCI
21815	Protesis infectada	Marsa	Alergia	OR	6 mes.	25/01/2008	UIN
25948	Peritonitis	Enterococo	Restencia a vanco	IV	15	26/01/2008	UCI
174090	Sepsis	?	Ir	OR	30	06/03/2008	NFL
263250	Meningitis	Pneumococo	Hipersensibilidad	IV+OR	8+4	07/04/2008	NRL
537526	Sepsis	?	Multiresistente	IV	2	23/04/2008	PED
72570	Endocarditis	Marsa	Ir	IV	14	22/05/2008	UIN
202059	Protesis infectada	Marsa	Ir	IV	10	29/05/2008	UIN
108751	Osteomielitis	Marsa	Mal acceso venoso	IV+OR	3+6	16/07/2008	UIN
76248	Meningitis	S.pneumoniae	Alergia	IV	4	05/08/2008	NRL
141779	I.piel y tej blandos	Marsa	Ir	OR	Evol.>18	27/08/2008	UIN
437253	Sepsis	Gram +	Paciente crítico / ir	IV	1	26/11/2008	UCI

## 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se dispone de una revisión farmacoeconómica<sup>12</sup> de los estudios publicados de linezolid que encuentra 31 estudios, 16 de los cuales son estudios sobre uso de recursos sanitarios, costes y/o minimización de costes y 15 estudios de coste efectividad.

- Estudios de uso de recursos sanitarios: la mayoría están relacionados con la duración del tratamiento antibiótico vía intravenosa y de la estancia hospitalaria. Comparado con vancomicina se reduce la duración del tratamiento IV entre 2,2 y 10,2 días y 3,2 días cuando se compara con teicoplanina. En el caso de infecciones por MRSA se reduce la hospitalización entre 1 y 9,4 días comparado con vancomicina. En infecciones por gram positivos la reducción es 1,6 días comparado con teicoplanina.
- Estudios de costes o de minimización de costes: En infecciones por MRSA el ahorro por paciente tratado con linezolid en terapia secuencial en vez de con vancomicina intravenosa es de 121-1125 €. En comparación con teicoplanina el ahorro es de 335-1286€. Este menor coste es debido a la reducción de la estancia hospitalaria y duración de la administración intravenosa.
- Estudios de coste efectividad: En neumonía con ventilación mecánica en gram positivos se obtienen 0,471 años de vida ganados (AVG) mas que si se usara vancomicina y 0,392 mas años de vida ganados ajustados a calidad (AVAC). El coste por AVG fue de 1501,31 € y 1803,87€ el coste por AVAC, ya que el coste de adquisición de linezolid es mayor.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Linezolid es al menos tan eficaz como los glicopéptidos en las indicaciones aprobadas.
- Permite terapia secuencial y administración en IR.
- Debido a la mielosupresión que puede producir es necesario realizar un control del hemograma en pacientes predisuestos y en duraciones del tratamiento superiores a 10-14 días.
- A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará junto con fármacos simpaticomiméticos (incluidos broncodilatadores), serotoninérgicos y dopaminérgicos.
- Sólo debe usarse en infecciones mixtas de piel y tejidos blandos si no hay alternativas terapéuticas y siempre haciendo tratamiento concomitante frente a Gram negativos.
- Su coste es mayor que el de los glicopéptidos, aunque hay que tener en cuenta que este podría disminuir si se lleva a cabo terapia secuencial y se reduce la estancia hospitalaria.

### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Debido al problema de aparición de resistencias sólo debería usarse en casos de infecciones donde los glicopéptidos estuvieran contraindicados por resistencia o intolerancia ( por alergia, imposibilidad de vía intravenosa o IR).

Por lo que se recomienda los siguientes criterios de uso:

Por sus características de antibiótico de reserva se sólo podrá ser prescrito por el Servicio de UCI o por la Sección de Enfermedades Infecciosas previa interconsulta en los siguientes casos: Neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones de piel y tejidos blandos cuando no haya alternativas disponibles. En el resto de patologías deberá tramitarse su uso compasivo.

## EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 15/10/2008

Fecha de notificación: 20/11/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **INCLUSIÓN EN LA GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Neumonía nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infección de piel y tejidos blandos cuando no haya alternativas disponibles.

Por sus características de antibiótico de reservas sólo podrá ser prescrito por el Servicio de UCI o por la Sección de Enfermedad Infecciosas en el impreso de antiinfecciosos se uso restringido diseñado para tal fin.

## ANEXO

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

### Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

<sup>1</sup> Ficha técnica Zyvoxid<sup>®</sup>. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64106&formato=pdf&formulario=FICHAS>

<sup>2</sup> <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/21130lbl.pdf>

<sup>3</sup> Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2008;8:53-66.

<sup>4</sup> Olaechea PM, Garnacho J, Grau S, Rodríguez O, Palomar M, Zaragoza R et al. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. Enferm Infec Microbiol Clin 2007; 25(7):446-66.

<sup>5</sup> Carmona PM, Romá E, Monte E, García J, Gobernado M. Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. Enferm Infec Microbiol Clin. 2003;21:30-41.

<sup>6</sup> UK medicines information pharmacists group. New medicines on the market: linezolid. Jan 2001. <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/linezolid.pdf>

<sup>7</sup> London new drugs group: linezolid, April 2001 <http://www.ukmi.nhs.uk/Newmaterial/html/docs/08050101.pdf>

<sup>8</sup> The Canadian Coordinating Office for health technology assesement. Linezolid for the treatment of serious gram-positive infections. March 2001 [http://cadth.ca/media/pdf/135\\_linezolid\\_cetap\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/135_linezolid_cetap_e.pdf)

<sup>9</sup> Linezolid in severe gram-positive infections. Prescrip International 2003; 12 (64): 46-8.

<sup>10</sup> <http://www.fda.gov/Medwatch/SAFETY/2001/zyvox.pdf>

<sup>11</sup> [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI\\_2007-07.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-07.pdf)

<sup>12</sup> Grau S, Rubio-Terrés C. Pharmacoeconomics of linezolid. Expert Opin Pharmacother 2008; 9 (6): 987-1000.