



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYVOX®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tabletas Revestidas:

Cada tableta contiene 600 mg de linezolid

Solución para infusión:

Cada mL contiene 2 mg de linezolid

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas y solución para inyección.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El linezolid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, incluyendo casos con bacteremia concurrente, que se conoce o se sospecha que han sido producidas por cepas susceptibles de microorganismos anaerobios o aerobios Gram-positivos. La terapia combinada puede ser clínicamente indicada si los patógenos incluyen organismos gram-negativos.

Linezolid es activo contra bacterias Gram-positivas unicamente. Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram-negativos. Se requiere terapia específica para Gram-negativos si un patógeno Gram-negativo concomitante se documenta o se sospecha. (Ver secciones 4.4 y 5.1)

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos incluyendo pie diabético sin osteomielitis.
- Infecciones por enterococos, incluyendo las causadas por *Enterococcus faecium* y *faecalis*

4.2 Posología y método de administración

Los pacientes cuya terapia se inicie con linezolid inyectable, deben ser cambiados a linezolid tabletas sin ajuste de la dosis.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosificación para Adultos y Adolescentes (12 años de edad y mayores)

| Indicación | Dosificación y Vía de Administración | Duración Recomendada del Tratamiento (días consecutivos) |
|---|--|--|
| Neumonía nosocomial, incluyendo bacteremia concurrente | 600 mg IV u orales* cada 12 horas [†] | 10 a 14 |
| Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente | | |
| Infecciones de la piel y tejidos blandos, incluyendo bacteremia concurrente | | |
| Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina y aquellas con incluyendo bacteremia concurrente | 600 mg IV u orales* cada 12 horas | 14 a 28 |

* Dosificación oral usando las tabletas de linezolid

[†] Los pacientes adultos con infecciones en piel o tejidos blandos, pueden ser tratados con 400 mg de linezolid por vía oral, cada 12 horas.

Tabla 2. Recomendaciones de Dosificación para Pacientes Pediátricos (desde el nacimiento* hasta los 11 años de edad)

| Indicación | Dosificación y Vía de Administración | Duración Recomendada del Tratamiento (días consecutivos) |
|---|--|--|
| Neumonía nosocomial, incluyendo bacteremia concurrente | 10 mg/kg IV u orales [†] cada 8 horas | 10 a 14 |
| Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente | | |
| Infecciones de la piel y tejidos blandos, incluyendo bacteremia concurrente | | |
| Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina y aquellas con incluyendo bacteremia concurrente | 10 mg/kg IV u orales [†] cada 8 horas | 14 a 28 |

* Los neonatos prematuros menores de 7 días de edad (edad gestacional menor de 34 semanas), tienen valores de depuración sistémica de linezolid más bajos y valores de área bajo la curva (CMA) más altos, que los de los neonatos de término completo y los infantes mayores. A los 7 días de edad, los valores de depuración sistémica y CMA de linezolid ya se asemejan a los neonatos de término completo y los infantes mayores.

[†] Dosificación oral usando las tabletas o la suspensión oral de linezolid.

Pacientes ancianos: No se necesita hacer ajustes en la dosificación

Pacientes con insuficiencia renal: No se necesita hacer ajustes en la dosificación (véase la sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, Depuración de Creatinina, $CL_{CR} < 30$ mL/min): No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una

exposición alta (hasta 10 veces) a los dos metabolitos primarios de linezolid en pacientes que tienen insuficiencia renal grave, se debe usar con especial precaución linezolid en estos pacientes y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Dado que cerca de 30% de la dosis de linezolid se remueve durante 3 horas de hemodiálisis, el linezolid se deberá dar después de la diálisis a los pacientes que reciben este tratamiento. Los metabolitos primarios del linezolid se remueven hasta cierto punto con la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente más altas después de la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada.

En consecuencia, se deberá usar el linezolid con especial precaución en pacientes que tienen insuficiencia renal grave en diálisis y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Hasta la fecha no hay experiencia con la administración del linezolid en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternos de la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Sin embargo, la información clínica es limitada y se recomienda usar el linezolid en estos pacientes sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico (Ver sección 5.2).

Linezolid Inyectable

Administrar el linezolid inyectable por infusión intravenosa, durante un período de 30 a 120 minutos. **No usar las bolsas de infusión intravenosa en conexiones en serie.** No introducir aditivos en al solución intravenosa. Si el linezolid inyectable se debe administrar concomitantemente con otra droga, cada droga se debe administrar por separado, de acuerdo con la dosificación recomendada y la vía de administración de cada producto.

El linezolid inyectable fue incompatible físicamente con las siguientes medicamento, cuando se combinaron en una simulación en el sitio-Y de administración: anfotericina B, clorpromazina HCl, diazepam, isetionato de pentamidina, fenitoína sódica, lactobionato de eritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol.

El linezolid inyectable fue incompatible químicamente, cuando se combinó con ceftriaxona sódica.

Soluciones de Infusión Compatibles:

Dextrosa 5% Inyectable

Cloruro de Sodio 0,9% Inyectable

Ringer-Lactato Inyectable

4.3 Contraindicaciones

El linezolid está contraindicado en pacientes a quienes se les haya demostrado previamente hipersensibilidad al linezolid o a alguno de los otros componentes del producto.

No administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa

Linezolid no debe ser usada en pacientes que están tomando cualquier producto medicinal que inhiba Monoamino oxidasas A o B (por ejemplo: fenelzina, isocarboxazida) o dentro de dos semanas de estar tomando cualquiera de estos productos medicinales.

Interacciones potenciales que producen elevación de la presión sanguínea

A menos que los pacientes sean monitoreados por incrementos potenciales de la presión sanguínea, el linezolid no debe ser administrado a pacientes con hipertensión no controlada, feocromositoma, tirotoxicosis y/o pacientes tomando cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos: agentes simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (Por ejemplo. pseudoefedrina, fenipropanolamina), agentes vasoconstrictores (ejm. epinefrina, norepinefrina) agentes dopaminérgicos (ejm. dopamina, dobutamina) (Ver sección 4.5)

Interacciones potenciales Serotoninérgicas

A menos que los pacientes sean cuidadosamente observados para detectar signos y/o síntomas de síndrome serotonina, la linezolid no debe ser administrado en pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes tomando cualquiera de los siguientes medicamentos inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas de los receptores de serotonina - 5HT1 (triptanos), meperidina o buspirona. (Ver sección 4.5)

4.4 Advertencias especiales y precauciones en el uso

Se ha reportado mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia), posiblemente dependiente de la duración del tratamiento, en pacientes recibiendo linezolid. Se debe considerar el monitoreo de recuentos sanguíneos completos en pacientes que se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, en los que tienen mielosupresión preexistente, en quienes estén recibiendo medicaciones concomitantes que puedan disminuir los niveles de hemoglobina o los recuentos o la función de las plaquetas, o en aquellos que reciban linezolid por más de 2 semanas.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes bacterianos, incluyendo el linezolid, y su severidad puede variar de leve a de riesgo para la vida.

La diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (DACD) ha sido informada con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluido el linezolid, con una gravedad que puede ir desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual conduce a un crecimiento excesivo del *Clostridium difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar el diagnóstico de DACD en cualquier paciente que presente diarrea luego del uso de un antibiótico. Se debe hacer una historia clínica detallada porque se ha informado de la aparición de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha reportado neuropatía periférica y neuropatía óptica en pacientes tratados con linezolid, principalmente aquellos que han sido tratados por más tiempo que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que progresó hasta pérdida de la vista, los pacientes fueron tratados por más tiempo que la duración máxima recomendada.

Si aparecen síntomas de insuficiencia visual, tales como alteraciones en la visión a color, visión borrosa o defecto en el campo visual, se recomienda una evaluación oftalmológica inmediata. La función visual debe ser monitoreada en todos los pacientes que reciban linezolid durante períodos prolongados (mayores que o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que reporten síntomas visuales nuevos, independientemente de la duración del tratamiento con linezolid. Si se evidencia neuropatía periférica u óptica en dichos pacientes, se debe ponderar la necesidad de seguir usando el linezolid, contra los riesgos potenciales.

Se ha reportado acidosis láctica con el uso del linezolid. Los pacientes que desarrollen náusea o vómitos recurrentes, acidosis inexplicada o un nivel bajo de bicarbonato mientras reciben linezolid, deben recibir atención médica inmediatamente.

Rara vez se ha reportado convulsiones ocurridas en pacientes en tratamiento con linezolid. En la mayoría de esos casos, se reportaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para ataques epilépticos.

Se han reportado casos espontáneos del síndrome de serotonina asociado con la co-administración del linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como los inhibidores selectivos de la recapatación de serotonina (ISRSs).

Si se considera que es apropiada la administración del ZYVOX y agentes serotoninérgicos concomitantes, los pacientes deben ser observados de cerca para identificar signos y síntomas del síndrome de serotonina, como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si se evidencian signos o síntomas, los médicos deben considerar suspender uno o ambos agentes. Si se decide suspender el agente serotoninérgico concomitante, se pueden observar síntomas de discontinuación.

En voluntarios sanos, la coadministración de rifampicina con linezolid resultó en un 21% de disminución de la C_{max} de linezolid y en un 32% de disminución del área bajo la curva (AUC) de linezolid (Ver Sección 4.5). La significancia clínica de ésta interacción es aún desconocida.

Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram-negativos y no está indicado para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Se requiere terapia específica para Gram-negativos si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o se sospecha. Linezolid debe usarse con especial precaución en pacientes con alto riesgo de infecciones sistémicas que amenacen su vida tales como aquellas con infecciones relacionadas a los catéteres venosos centrales en las unidades de cuidados intensivos. Linezolid no está aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres.

Estudios Clínicos de Infecciones Gram-positivas del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres.

Un estudio abierto y randomizado fue realizado en pacientes adultos con infecciones por Gram-positivos en el torrente sanguíneo relacionadas con catéteres comparando linezolid (600 mg q 12h IV/PO) con vancomicina 1 g IV q12h o oxacilina 2 g IV q6h/dicloxacilina 500 mg PO q6h con una duración de 7 a 28 días de tratamiento. El índice de mortalidad en éste estudio fue de 78/363 (21.5%) y 58/363 (16.0%) en linezolid y el comparador, respectivamente. Basados en los resultados de una regresión logística el porcentaje de diferencia es 1.426 [95%CI 0.970, 2.098]. La causalidad de éste desbalance ocurrido primariamente en los pacientes tratados con linezolid en los cuales no se identificó ni patógenos Gram-negativos, ni mezcla de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos, o no patógenos, no ha sido establecida.

Los pacientes randomizados con linezolid quienes tenían solamente infecciones por Gram-positivos desde el inicio, incluyendo un subgrupo de pacientes con Bacteremia Gram-positiva experimentaron un índice de supervivencia similar al comparador.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El linezolid es un inhibidor débil, reversible, no-selectivo de la monoaminoxidasa. Por lo tanto, algunos pacientes recibiendo linezolid pueden experimentar una exacerbación reversible de la respuesta presora inducida por pseudoefedrina-HCl o fenilpropanolamina-HCl. Las dosis de los agentes adrenérgicos, tales como dopamina o agonistas dopaminérgicos, deben ser disminuidas y tituladas hasta alcanzar la respuesta deseada.

En raras ocasiones se han reportado casos del síndrome de serotonina con la administración conjunta de linezolid y agentes serotoninérgicos (ver 4.4).

Antibióticos: La farmacocinética del linezolid no se alteró, cuando se administró conjuntamente con aztreonam o gentamicina. El efecto de la rifampicina en la farmacocinética del linezolid fue estudiado en dieciséis adultos masculinos sanos a los cuales se les administró linezolid 600 mg dos veces al día por 2.5 días con y sin rifampicina 600 mg una vez diaria y por 8 días. La rifampicina disminuyó la C_{max} y el Área bajo la Curva (AUC) de linezolid en un porcentaje de 21% [90% CI, 15, 27] y en promedio 32% [90% CI, 27, 37] respectivamente. El mecanismo de ésta interacción y su significancia clínica son aún desconocidas. (Ver sección 4.4.)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Estudios reproductivos realizados en ratones y ratas tratadas con linezolid, no evidenciaron efectos teratogénicos. Solo se observó toxicidad fetal leve en ratones, con niveles de dosis tóxicas para las madres. En las ratas, la toxicidad fetal se manifestó como pesos corporales fetales disminuidos y osificación disminuida del esternón (que frecuentemente se observa en asociación con pesos corporales disminuidos). En ratas hubo disminución en la supervivencia y ligeros retrasos de la maduración de las crías. Cuando se aparearon, esas mismas crías mostraron evidencia de un aumento reversible, relacionado con la dosis, en la pérdida pre-implantación. No existen estudios adecuados y bien

controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el linezolid solo debe ser usado durante el embarazo, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El linezolid disminuyó la fertilidad de las ratas machos.

El linezolid es transferido a la leche materna de ratas de laboratorio amamantando. No se sabe si el linezolid se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se le administre linezolid a una mujer amamantando.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto del linezolid sobre la capacidad para manejar y operar máquinas, no ha sido evaluado sistemáticamente.

4.8 Efectos indeseables

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento |
|---|--|
| Infecciones e infestaciones | moniliasis ⁺ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | pancitopenia ^{*^} , leucopenia ^{*^} , trombocitopenia ^{*^} , anemia ^{*^} , anemia sideroblástica [‡] |
| Trastornos del sistema inmunitario | anafilaxia [*] |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | acidosis láctica ^{*^} |
| Trastornos del sistema nervioso | convulsiones ^{*^} neuropatía periférica ^{*^} , dolor de cabeza ⁺ , alteración del gusto ⁺ |
| Trastornos del ojo | neuropatía óptica ^{*^a} |
| Trastornos gastrointestinales | vómitos ⁺ , diarrea ⁺ , náuseas ⁺ , dolor abdominal ⁺ , calambres abdominales ⁺ , distensión abdominal ⁺ , decoloración de la lengua ^{*^b} , decoloración superficial de los dientes ^{*^b} |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | trastornos cutáneos ampollosos incluidas reacciones adversas cutáneas severas (como necrólisis epidérmica tóxica [*] y síndrome de Stevens-Johnson) ^a , angioedema [*] , erupción [*] |
| Pruebas complementarias | pruebas hematológicas anormales ⁺ , pruebas de función hepática anormales ⁺ |

⁺ Eventos considerados relacionados con el medicamento en ensayos clínicos controlados con una incidencia de al menos 1%

^{*} RAM identificada post-comercialización

[‡] Principalmente informado en pacientes que reciben linezolid durante más del período máximo recomendado de 28 días

[^] Consultar sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

^a Algunas veces progresa a pérdida de la visión, se ha informado en pacientes tratados con linezolid. Principalmente estos informes han sido en pacientes tratados durante más del período máximo recomendado de 28 días

^b La decoloración fue extraíble con limpieza dental profesional (desincrustación manual) en casos con resultado conocido.

4.9 Sobredosis

El caso de una sobredosificación, se recomienda atención de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis remueve aproximadamente el 30% de una dosis de linezolid.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales

El linezolid es un agente antibacteriano sintético, que pertenece a una nueva clase de antimicrobianos, las oxazolidinonas. Tiene actividad *in vitro* contra bacterias aerobias Gram-positivas, algunas bacterias Gram-negativas y microorganismos anaerobios. El linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas bacterianas, en la ruta de un mecanismo de acción único. Específicamente, se une a un sitio del ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) y previene la formación de un complejo funcional de iniciación 70S, que es un componente esencial del proceso de translación.

Susceptibilidad

Aquí se presentan solamente los microorganismos relevantes para las indicaciones clínicas mencionadas.

| Categoría |
|---|
| <u>Organismos susceptibles</u> Aerobios Gram-positivos: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Estafilococos coagulasa-negativos <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Estreptococos del Grupo C Estreptococos del Grupo G Anaerobios Gram-positivos: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Especies <i>Peptostreptococcus</i> |
| <u>Organismos resistentes</u> |

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Especies *Neisseria*
Enterobacteriaceae
Especies *Pseudomonas*

*La eficacia clínica se demostró para aislados susceptibles, en las indicaciones clínicas aprobadas

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El linezolid se absorbe rápida y extensamente después de la dosificación oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2 horas siguientes a la dosificación. La biodisponibilidad oral absoluta del linezolid (dosificación oral e intravenosa en un estudio cruzado) es completa (aproximadamente 100%). La absorción no fue afectada significativamente por los alimentos y la absorción desde la suspensión oral es similar a la obtenida con tabletas revestidas.

Los valores de C_{max} y C_{min} (media y [DE]) del linezolid en el estado estacionario, determinados después de la dosificación intravenosa dos veces al día con 600 mg, fueron 15,1 [2,5] mg/L y 3,68 [2,68] mg/L, respectivamente.

En otro estudio, después de la dosificación oral dos veces al día de 600 mg hasta el estado estacionario, se determinaron valores de C_{max} y C_{min} de 21,2 [5,8] mg/L y 6,15 [2,94] mg/L, respectivamente. Las condiciones de estado estacionario se alcanzan en el segundo día de la dosificación.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario promedio fue aproximadamente 40-50 litros en adultos saludables y se aproximó al agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas es cercana al 31% y no depende de la concentración.

Subsiguientemente a la dosificación múltiple, se determinaron las concentraciones de linezolid en varios líquidos, en un número limitado de sujetos. Las proporciones de linezolid en la saliva y el sudor, con relación al plasma, fueron 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. Las proporciones en el líquido del revestimiento epitelial y las células alveolares del pulmón, fueron 4,5:1,0 y 0,15:1,0 respectivamente, cuando se midieron en la C_{max} del estado estacionario.

La información farmacocinética generada en pacientes pediátricos con derivaciones ventrículo-peritoneales, muestra concentraciones variables de linezolid en el líquido cefalorraquídeo (LCR), después de dosificación única y múltiple del linezolid; no se alcanzaron, o mantuvieron, concentraciones terapéuticas en el LCR. Por lo tanto, no se recomienda el uso del linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos, con infecciones en el sistema nervioso central.

Metabolismo

El linezolid es metabolizado principalmente por oxidación del anillo morfolina, resultando mayormente en la formación de dos derivados de ácido carboxílico de anillo abierto inactivos; el metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) y el metabolito hidroxietil glicina (PNU-142586). El metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) es el que predomina en los humanos y se cree que se forma en un proceso no-enzimático. El metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) es menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

Eliminación

En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada, en condiciones de estado estacionario, el linezolid se excreta principalmente en la orina como metabolito PNU-142586 (40%), droga inalterada (30%) y PNU-142300 (10%).

Virtualmente no se encuentra droga inalterada en las heces, mientras que aproximadamente el 6% y 3% de cada dosis aparecen como PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La vida media de eliminación promedio del linezolid, es de 5-7 horas aproximadamente.

La depuración no-renal explica aproximadamente el 65% de la depuración total del linezolid. Cuando se aumentan las dosis del linezolid, se observa un pequeño grado de no-linealidad en la depuración. Esto ha sido atribuido a depuraciones renales y no-renales aparentes más bajas, a altas concentraciones de linezolid. Sin embargo, la diferencia en la depuración es pequeña y no se refleja en la vida media de eliminación aparente.

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia renal: Después de dosis únicas de 600 mg, hubo un aumento de 7-8 veces en la exposición a los dos metabolitos principales del linezolid, en el plasma de pacientes con insuficiencia renal severa (Por ejemplo, depuración de creatinina < 30 mL/min). Sin embargo, el CMA de la droga inalterada no aumentó. Aunque la hemodiálisis removió algo de los metabolitos principales del linezolid, los niveles plasmáticos de los metabolitos después de dosis únicas de 600 mg, seguían siendo considerablemente más altos después de la diálisis, que los observados en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal severa, 21 de los cuales tenían regularmente hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas picos de los dos metabolitos principales fueron cerca de 10 veces más altas que las observadas en pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos picos de linezolid no se afectaron.

No se ha establecido la significación clínica de dichas observaciones, ya que la información de seguridad disponible actualmente es limitada (ver la sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos limitados indican que la farmacocinética del linezolid, del PNU-142300 y del PNU-142586, no se altera en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (i.e. Clase A o B Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética del linezolid en pacientes con insuficiencia hepática severa (i.e. Clase C Child-Pugh). Sin embargo, como el linezolid es metabolizado

por un proceso no-enzimático, no se espera que la insuficiencia de la función hepática altere significativamente su metabolismo (ver la sección 4.2).

Niños y adolescentes (< 18 años de edad): En los adolescentes (12 a 17 años de edad), la farmacocinética del linezolid fue similar a la de los adultos, después de una dosis de 600mg. Por lo tanto, los adolescentes que reciban 600 mg cada 12 horas diariamente, tendrán una exposición similar a la observada en los adultos recibiendo la misma dosificación.

En niños de 1 semana a 12 años de edad, la administración de 10 mg/kg cada 8 horas diariamente, se tradujo en una exposición que se aproximó a la alcanzada con 600 mg dos veces al día en adultos.

En neonatos de hasta 1 semana de edad, la depuración sistémica del linezolid (por kg de peso corporal) aumentó rápidamente durante la primera semana de vida. Por lo tanto, los neonatos que reciban 10 mg/kg cada 8 horas diariamente, tendrán la exposición sistémica más alta en el primer día después del parto. Sin embargo, no se espera que ocurra una acumulación excesiva con este régimen de dosificación, ya que la depuración aumenta rápidamente durante dicho período.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética del linezolid no está alterada significativamente en pacientes de edad avanzada, de 65 años de edad o mayores.

Pacientes mujeres: Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente inferior al de los varones y su depuración promedio está disminuida en aproximadamente 20%, cuando se corrige por peso corporal. Las concentraciones plasmáticas son más altas en las mujeres, lo cual podría atribuirse, al menos en parte, a diferencias en el peso corporal. No obstante, como la vida media del linezolid no es significativamente diferente en los varones y en las mujeres, no se espera que las concentraciones plasmáticas de las mujeres aumenten sustancialmente por encima de las consideradas como bien toleradas y, por lo tanto, no se requieren ajustes de las dosis.

5.3 Data de seguridad preclínica

El linezolid disminuyó la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas machos, a niveles de exposición aproximadamente iguales a los esperados en los humanos. En animales maduros sexualmente, esos efectos fueron reversibles. Los efectos reversibles sobre la fertilidad, estuvieron mediados por una espermatogénesis alterada. Los espermatozoides afectados, contenían mitocondrias deformes y orientadas y no eran viables. La presencia de una espermia anormal en el epidídimo, se vio acompañada de hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales. La hipertrofia del epidídimo no se observó en perros tratados durante un mes, aunque si hubo cambios aparentes en los pesos de la próstata, testículos y epidídimo.

Las ratas maduras sexualmente mostraron fertilidad disminuida, después del tratamiento oral cuando jóvenes durante la mayor parte de su período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día durante los días 7 a 36 postnatales y 100 mg/kg/día durante los días 37 a 55), con exposiciones de hasta 1,7 veces el CMA en pacientes pediátricos con edades de 3 meses a 11 años. No se observó fertilidad disminuida después de períodos cortos de tratamiento *in útero* hasta el período neonatal temprano (día 6 de gestación hasta el día 5 postnatal), de exposición neonatal (días 5 a 21 postnatales) o de exposición en la juventud (días 22

a 35 postnatales). Se observaron disminuciones reversibles en la motilidad de los espermatozoides, así como morfología alterada de los mismos, después del tratamiento en los días 22 a 35 postnatales.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratones y ratas, no mostraron evidencia de un efecto teratogénico a niveles de exposición de 4 veces o equivalente, respectivamente, con respecto a la esperada en humanos. Las mismas concentraciones de linezolid causaron toxicidad materna en ratones, que se relacionaron con aumento en la muerte de los embriones, incluso en la muerte de la camada completa, peso corporal fetal disminuido y una exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones en el esternón en la cepa de ratones. En las ratas se observó una ligera toxicidad materna, a exposiciones más bajas que las esperadas en la clínica. Se vio toxicidad fetal leve, manifestada como pesos corporales fetales disminuidos, osificación disminuida del esternón disminución en la supervivencia de las crías y ligeros retrasos de la maduración de las crías. Cuando se aparearon, esas mismas crías mostraron evidencia de un aumento reversible, relacionado con la dosis, en la pérdida pre-implantación, con la disminución correspondiente de la fertilidad.

El linezolid tampoco fue teratogénico en conejos, cuando se administró en dosis orales totales de hasta 15 mg/kg/día (0,06 veces la exposición clínica, con base en el CMA). La toxicidad materna (signos clínicos, disminución en la ganancia de peso corporal y en el consumo de alimento) ocurrió con 5 y 15 mg/kg/día y el peso fetal disminuido ocurrió con 15 mg/kg/día. Las exposiciones al linezolid fueron bajas, debido a la sensibilidad de los conejos a los antibióticos.

El linezolid y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas amamantando y las concentraciones observadas fueron mayores que las del plasma materno.

El linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros jóvenes. En ratas que recibieron oralmente linezolid por 6 meses, se observó degeneración no-reversible, mínima a leve de los axones de los nervios ciáticos con 80 mg/kg/día; con este nivel de dosis también se observó degeneración mínima del nervio ciático en 1 macho en una autopsia de ínterin a los 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica sensible de tejidos fijos en perfusión, para investigar evidencias de degeneración del nervio óptico. Una degeneración del nervio óptico mínima a moderada fue evidente en 2 ratas machos que recibieron 80 mg/kg/día de linezolid por 6 meses, pero la relación directa con la droga fue dudosa, debido a la naturaleza aguda del hallazgo y a su distribución asimétrica. La degeneración del nervio óptico observada, fue comparable microscópicamente con una degeneración del nervio óptico espontánea reportada en ratas de edad avanzada y pudiese representar una exacerbación de un cambio de fondo común.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tabletas: Almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, agua purificada, opadry blanco YS-1-18202-A, cera carnauba, opacode rojo S-1-15118 tinta roja para impresión y alcohol isopropílico y /o alcohol S.D alcohol 3A 2,3.

Solución inyectable: Citrato de sodio dihidratado, ácido cítrico anhidro, dextrosa monohidratada, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

(Ver Sección 4.2 Posología y método de administración)

6.3 Período de validez

36 meses para tabletas de 600 mg

36 meses para la solución inyectable

6.4 Precauciones especiales de almacenaje

Tabletas: Mantener a temperatura ambiente, temperatura no mayor a 30°C y proteger de la luz.

Solución inyectable: Mantener a temperatura ambiente. Temperatura no mayor a 30°C. Proteger de la luz. Proteger de no congelar la solución.

“Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños”

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tabletas:

Interno: Blister film PVC/blíster foil blanco apaco.

Externo: Caja de carton.

Presentación:

Caja x 1,2,3 blisters x 10 Tabletas recubiertas c/u

Solución inyectable:

Interno: Funda plástica (freeflex) de poliolefina, tapón de caucho y tapa de polipropileno.

Externo: Funda metálica.

Presentación:

Funda x1 bolsa x 100mL (para 200mg) de solución para infusión Funda x1 bolsa x 200mL (para 400mg) de solución para infusión

Funda x1 bolsa x 300mL (para 600mg) de solución para infusión.

Zyvox 600 mg Tabletas:

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC., Vega Baja, Puerto Rico

Zyvox 2mg/ml Solución para Infusion

Fabricado por: Fresenius Kabi Norge, AS; Halden, Noruega

Importado y Distribuido por: Pfizer Cia ltda., Quito – Ecuador.

Nombre del producto: Linezolid
Basado en Documento de Producto N°: 9
Fecha Efectiva: 25 Septiembre 2017
Reemplaza a: 24 Julio 2008