



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYVOX® 600 mg tabletas recubiertas
ZYVOX® 2 mg/mL solución para infusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ZYVOX® 600 mg tabletas recubiertas:
Cada tableta recubierta contiene 600 mg de linezolid

ZYVOX® 2 mg/mL solución para infusión:
Cada mL contiene 2 mg de linezolid

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas y solución para infusión

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El linezolid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, incluyendo casos con bacteriemia 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 indicada clínicamente si los patógenos incluyen organismos gram negativos.

Linezolid es activo contra bacterias gram positivas únicamente. Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos gram negativos. Se requiere terapia específica para gram negativos si se documenta o se sospecha de un patógeno gram negativo concomitante (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 pueden cambiar a linezolid tabletas sin ajuste de la dosis.

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

Indicación	Dosificación y Vía de Administración	Duración Recomendada del Tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluyendo bacteriemia concurrente	600 mg IV u orales* cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos	Adultos: 400 mg por vía oral* cada 12 horas Adolescentes: 600 mg por vía oral* cada 12 horas	10 a 14
Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina y aquellas con bacteriemia concurrente	600 mg IV u orales* cada 12 horas	14 a 28

* Dosificación oral usando las tabletas o la suspensión oral de linezolid

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

Indicación	Dosificación y Vía de Administración	Duración Recomendada del Tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluyendo bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV u orales† cada 8 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones de la piel y tejidos blandos, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina y aquellas con bacteriemia 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 (ABC) 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 ABC 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 de edad avanzada: No se necesita hacer ajustes en la dosificación.

Pacientes con insuficiencia renal: No se necesita hacer ajustes en la dosificación (ver 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 más 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 administrar 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 sometidos a 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 la solución intravenosa. Si el linezolid inyectable se debe administrar concomitantemente con otro medicamento, cada medicamento 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 los siguientes medicamentos, cuando se combinaron durante la administración simulada en el sitio-Y: 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 en Infusión Compatibles:

Dextrosa 5% Inyectable

Cloruro de Sodio 0,9% Inyectable

Lactato de Ringer 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.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa

Linezolid no debe ser usado en pacientes que están tomando cualquier producto medicinal que inhiba monoamino oxidasas A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida) o dentro de dos semanas de estar tomando cualquiera de estos productos medicinales.

Interacciones Potenciales que Producen Elevación de la Presión Arterial

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

Interacciones Potenciales Serotoninérgicas

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso

Se ha reportado mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia), posiblemente dependiente de la duración del tratamiento, en pacientes que han recibido linezolid. La trombocitopenia puede ocurrir con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, estén o no sometidos a diálisis, y en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Se debe considerar el hemograma en pacientes que se encuentran en mayor riesgo de sangrado, en los que tienen mielosupresión preexistente, en los que tienen insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave, 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 antibacterianos, incluyendo el linezolid, y su severidad puede variar de leve a poner en riesgo 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 *C. 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 agudeza visual, 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 coadministración del linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y opioides (ver secciones 4.3 y 4.5).

Si se considera que es apropiada clínicamente 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 ya sea uno o ambos agentes. Si se decide suspender el agente serotoninérgico concomitante se pueden observar síntomas de discontinuación.

Se ha informado de rabdomiólisis con el uso de linezolid. Si se observan signos y síntomas de rabdomiólisis, linezolid debe ser discontinuado y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Se ha observado hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés) en algunos pacientes tratados con linezolid. Se recomienda que los niveles séricos de sodio se monitoreen regularmente en los pacientes de edad avanzada, en pacientes que toman diuréticos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

En voluntarios sanos, la coadministración de rifampicina con linezolid resultó en un 21% de disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ de linezolid y en un 32% de disminución del ABC de linezolid (ver sección 4.5). La significancia clínica de esta 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 es documentado o se sospecha de un patógeno gram negativo concomitante. Linezolid debe usarse con especial precaución en pacientes con alto riesgo de infecciones sistémicas que amenacen la 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 aleatorizado fue realizado en pacientes adultos con infecciones por gram positivos en el torrente sanguíneo relacionadas con catéteres comparando linezolid (600 mg cada 12 h IV/PO) con vancomicina 1 g IV cada 12 h u oxacilina 2 g IV cada 6 h/dicloxacilina 500 mg PO cada 6 h con una duración de 7 a 28 días de tratamiento. El índice de mortalidad en este 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, la razón de probabilidad estimada (OR) es 1,426 [95% CI 0,970, 2,098]. La causalidad de este desbalance ocurrido principalmente en los pacientes tratados con linezolid en los cuales no se identificaron ni patógenos gram negativos, ni mezcla de patógenos gram negativos y gram positivos, o no patógenos, no ha sido establecida. Los pacientes asignados aleatoriamente a linezolid que tenían solamente infecciones por gram positivos desde el inicio, incluyendo un subgrupo de pacientes con bacteriemia gram positiva, experimentaron un índice de supervivencia similar al comparador.

4.5 Interacción 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 que reciben linezolid pueden experimentar un incremento reversible leve de la respuesta presora inducida por pseudoefedrina HCl o fenilpropanolamina HCl. Las dosis iniciales de los agentes adrenérgicos, tales como dopamina o agonistas dopaminérgicos, deben ser disminuidas y tituladas hasta alcanzar la respuesta deseada.

Se han informado reportes espontáneos muy raros del síndrome de serotonina con la administración conjunta de linezolid y agentes serotoninérgicos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Antibióticos: La farmacocinética del linezolid no se alteró, cuando se administró conjuntamente ya sea 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 al día y por 8 días. La rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de linezolid en un promedio de 21% [90% CI, 15, 27] y en promedio 32% [90% CI, 27, 37] respectivamente. El mecanismo de esta 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 preimplantación. 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 macho.

El linezolid es transferido a la leche materna de ratas de laboratorio en período de lactancia. 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 que está en período de lactancia.

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 [*] , 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 [*]), angioedema [*] , vasculitis por hipersensibilidad [*] , erupción [*]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rabdomiólisis ^{*^}
Pruebas complementarias	Pruebas hematológicas anormales ⁺ , pruebas de función hepática anormales ⁺

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
--------------------------------------	------------------------------------

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

* RAM identificada poscomercialización

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

^ Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso

a. Algunas veces el progreso de la pérdida de la visión se ha informado en pacientes tratados con linezolid. Estos informes han sido principalmente 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

En 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
<p><u>Organismos susceptibles</u></p> <p>Aerobios gram positivos: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Estafilococos negativos a coagulasa <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* Estreptococos del Grupo C Estreptococos del Grupo G</p>

Categoría
Anaerobios gram positivos: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Especies <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Organismos resistentes</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Especies <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Especies <i>Pseudomonas</i>

* 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 de la suspensión oral es similar a la obtenida con tabletas recubiertas.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ (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 $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ 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 a 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.

Después de la dosificación múltiple se determinaron las concentraciones de linezolid en varios fluidos 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 cuando se midieron en la $C_{m\acute{a}x}$ del estado estacionario, respectivamente.

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 las 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 hidroxietilglicina (PNU-142586). El metabolito hidroxietilglicina (PNU-142586) 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%), medicamento inalterado (30%) y PNU-142300 (10%). Virtualmente no se encuentra medicamento inalterado 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 (es decir, depuración de creatinina <30 mL/min). Sin embargo, el ABC del medicamento inalterado 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 máximas de los dos metabolitos principales fueron cerca de 10 veces más altas que las observadas en pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de linezolid no se afectaron.

No se ha establecido el significado clínico de dichas observaciones ya que la información de seguridad disponible actualmente es limitada (ver 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 (es decir, Clase A o B Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética del linezolid en pacientes con insuficiencia hepática severa (es decir, 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 sección 4.2).

Niños y adolescentes (<18 años): En los adolescentes (12 a 17 años), la farmacocinética del linezolid fue similar a la de los adultos después de una dosis de 600 mg. 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, 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 (basado en 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 durante la primera semana de vida, 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 y 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 promedio 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 Información de seguridad preclínica

El linezolid disminuyó la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas macho 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 formadas y orientadas anormalmente y no eran viables. La presencia de un espermatozoide 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 sí 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

posnatales, y 100 mg/kg/día durante los días 37 a 55) a exposiciones de hasta 1,7 veces el ABC en pacientes pediátricos con edades de 3 meses a 11 años. No se observó fertilidad disminuida después de períodos cortos de tratamiento *in útero* durante el período neonatal temprano (día 6 de gestación hasta el día 5 posnatal), de exposición neonatal (días 5 a 21 posnatales) o de exposición en la juventud (días 22 a 35 posnatales). 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 posnatales.

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, y 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 preimplantación con la disminución correspondiente de la fertilidad.

El linezolid tampoco fue teratogénico en conejos, cuando se administró dos veces al día en dosis orales totales de hasta 15 mg/kg/día (0,06 veces la exposición clínica, con base en el ABC). 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 en período de lactancia y las concentraciones observadas fueron mayores que las del plasma materno.

El linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros jóvenes y adultos.

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 infusión para investigar evidencias de degeneración del nervio óptico. Una degeneración del nervio óptico mínima a moderada fue evidente en 2 ratas macho que recibieron 80 mg/kg/día de linezolid por 6 meses, pero la relación directa con el medicamento 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

ZYVOX® 600 mg tabletas recubiertas: Almidón de maíz, celulosa microcristalina intragranular, hidroxipropilcelulosa intragranular, hidroxipropilcelulosa solución aglutinante, celulosa microcristalina extragranular, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, agua purificada para granulación, opadry blanco YS-1-18202-A, cera carnauba, agua purificada para recubrimiento, opacode rojo S-1-15118 tinta roja para impresión, alcohol isopropílico y/o alcohol S.D. alcohol 3A.

ZYVOX® 2 mg/mL solución para infusión: Citrato de sodio dihidratado USP, ácido cítrico anhidro USP, dextrosa monohidratada USP, solución de ácido clorhídrico al 10%, solución de hidróxido de sodio al 10% y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Ver sección 4.2 Posología y método de administración.

6.3 Período de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de almacenaje

ZYVOX® 600 mg tabletas recubiertas: Consérvese a una temperatura no mayor a 30 °C y proteger de la luz.

ZYVOX® 2 mg/mL solución para infusión: Conservar a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la luz. No congelar la solución.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ZYVOX® 600 mg tabletas recubiertas:

Presentación Comercial:

Caja x 1,2,3 blísters x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto.

ZYVOX® 2 mg/mL solución para infusión:

Presentación Comercial:

Funda x 1 bolsa x 100 mL (para 200 mg) de solución para infusión + inserto.

Funda x 1 bolsa x 200 mL (para 400 mg) de solución para infusión + inserto.

Funda x 1 bolsa x 300 mL (para 600 mg) de solución para infusión + inserto.

ZYVOX® 600 mg tabletas recubiertas:

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

ZYVOX® 2 mg/mL solución para infusión

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

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

LLD_Ecu_CDSv14.0_21Jul2023_v1