



ZYVOX®
(Linezolid)

Tabletas Recubiertas
Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ZYVOX 600 mg Tabletas Recubiertas
ZYVOX 600 mg/300mL Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de ZYVOX 600 mg contiene: Linezolid 600 mg.

Cada 100 mL de ZYVOX 600 mg/300 mL Solución inyectable contiene: Linezolid 200 mg.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tabletas recubiertas para administración oral
Solución inyectable para administración intravenosa

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas
Solución Inyectable

5. INDICACIONES Y USOS

ZYVOX está indicado para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones específicas listadas a continuación. ZYVOX no está indicado para el tratamiento de infecciones por gram-negativas. Es vital que se inicie inmediatamente una terapia específica gram-negativa si hay documentación o sospecha de un patógeno gram-negativo concomitante [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*].

5.1 Neumonía

Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y sensibles a la metilina) o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluidos los casos con bacteremia concurrente, o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la metilina únicamente).

5.2 Infecciones de la piel y de la estructura

Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, incluidas las infecciones de pie diabético, sin osteomielitis concomitante, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles y resistentes a la metilina), *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus agalactiae*. ZYVOX no ha sido estudiado en el tratamiento de úlceras de decúbito.

Infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a metilina solamente) o *Streptococcus pyogenes*.

5.3 Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina

Infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, incluidos los casos con bacteremia concurrente.

5.4 Usos

A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de ZYVOX y otros fármacos antibacterianos, ZYVOX sólo debe utilizarse en el tratamiento de infecciones comprobadas o con sospechas fundadas de haber sido causadas por bacterias susceptibles. Una vez disponible la información del cultivo y de la susceptibilidad, deben considerarse estos elementos para elegir o modificar el tratamiento antibacteriano. Si no se dispone de dichos datos, los patrones epidemiológicos locales y de susceptibilidad pueden ayudar a la selección empírica del tratamiento.

La seguridad y eficacia de las formulaciones de ZYVOX administradas por más de 28 días no ha sido evaluado en estudios clínicos controlados.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Dosis general y Administración

En Tabla 1 se describe la dosis recomendada para las formulaciones de ZYVOX para el tratamiento de infecciones.

Tabla 1. Pautas para la dosis de ZYVOX

Infección*	Dosis, Vía y Frecuencia de Administración		Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
	Pacientes pediátricos [†] (desde el nacimiento hasta los 11 años)	Adultos y adolescentes (12 años y mayores)	
Neumonía nosocomial	10 mg/kg vía intravenosa o por vía oral [‡] cada 8 horas	600 mg vía intravenosa o por vía oral [‡] cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluida bacteremia concurrente			
Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel			
Infecciones por <i>Enterococcus faecium</i> resistente a la vancomicina, incluida bacteremia concurrente	10 mg/kg por vía intravenosa o por vía oral [‡] cada 8 horas	600 mg vía intravenosa o por vía oral [‡] cada 12 horas	14 a 28
Infecciones no complicadas de la piel y de la estructura cutánea	menor de 5 años: 10 mg/kg por vía oral [‡] cada 8 horas 5-11 años: 10 mg/kg por vía oral [‡] cada 12 horas	Adultos: 400 mg por vía oral [‡] cada 12 horas Adolescentes: 600 mg por vía oral [‡] cada 12 horas	10 a 14

* Debido a los patógenos designados [ver *Indicaciones y Usos (5)*]

[†] **Neonatos menores de 7 días:** La mayoría de los neonatos pre-término menor a 7 días de edad (edad gestacional menor de 34 semanas) tienen valores menores de depuración sistémica de linezolid y valores mayores de ABC que muchos neonatos nacidos a término y bebés mayores. Estos neonatos deben iniciar con un régimen de dosificación de 10 mg/kg cada 12 horas. Se debe considerar el uso de un régimen de

10 mg/kg cada 8 horas en neonatos con una respuesta clínica sub-óptima. Todos los pacientes neonatos deben recibir 10 mg/kg cada 8 horas por 7 días de vida [ver *Uso en poblaciones específicas (11.3)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

‡ Dosificación oral usando ZYVOX tabletas.

No se requiere ningún ajuste de dosis al cambiar de la administración intravenosa a la oral.

6.2 Administración Intravenosa

ZYVOX Solución Inyectable I.V. se provee en bolsas de infusión, de una única dosis, para infusión lista para usar. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para verificar la ausencia de partículas antes de la administración. Compruebe si hay fugas apretando la bolsa firmemente por unos minutos. Si se detectan fugas, descartar la solución, ya que la esterilidad puede verse afectada. Mantenga las bolsas de infusión en la envoltura hasta que esté listo para su uso. Mantener a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la congelación. ZYVOX Solución Inyectable I.V. puede exhibir un color amarillento que se intensifica con el tiempo pero que no afecta de manera adversa su potencia.

La solución inyectable de ZYVOX I.V. debe ser administrada por infusión intravenosa en un período de 30 a 120 minutos. No usar esta bolsa de infusión intravenosa en conexiones en serie. No agregar aditivos en esta solución. Si ZYVOX I.V. debe administrarse en forma concomitante con otras drogas, cada droga debe ser administrada separadamente de acuerdo con la dosis y vías de administración recomendadas para cada producto.

Si el mismo sistema de infusión se utiliza para administrar secuencialmente distintas drogas, éste debe ser enjuagado antes y después de la infusión de ZYVOX Solución Inyectable I.V., con una solución de infusión compatible con ZYVOX Solución Inyectable I.V. y con otra(s) droga(s) administrada(s) por esa vía común.

6.3 Compatibilidades

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen 0.9% de Inyección de cloruro de sodio, Inyección de dextrosa 5% e Inyección de Lactato de Ringer.

6.4 Incompatibilidades

Incompatibilidades físicas resultaron cuando ZYVOX Solución Inyectable I.V. se combina con las siguientes drogas durante la administración simulada en el sitio Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, isotionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y trimetoprima-sulfametoxazol. Adicionalmente, incompatibilidades químicas resultaron en la combinación de ZYVOX Solución Inyectable I.V. con ceftriaxona sódica.

7. CONTRAINDICACIONES

7.1 Hipersensibilidad

El uso de las formulaciones de ZYVOX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a linezolid o cualquiera de los demás componentes del producto.

7.2 Inhibidores de la monoamino oxidasa

Linezolid no debe administrarse en pacientes que estén tomando algún producto medicinal que inhiba la monoamino oxidasa A o B (por ej., fenelzina, isocarboxazida) ni tampoco dentro de las dos semanas siguientes al uso de dicho producto medicinal.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Mielosupresión

Se ha informado de mielosupresión en pacientes que recibieron linezolid (incluidas anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia). En los casos en que se conoce la evolución, tras la discontinuación de

linezolid, los parámetros hematológicos afectados aumentaron hasta llegar a los niveles de pre-tratamiento. Se debe monitorear semanalmente con un hemograma completo a los pacientes que reciben linezolid, particularmente a aquéllos que reciben linezolid durante más de dos semanas, aquéllos con mielosupresión pre-existente, aquéllos que reciben fármacos concomitantes que producen supresión de la médula ósea, o aquéllos con infecciones crónicas que han recibido terapia antibiótica previa o concomitante. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con linezolid en pacientes que desarrollen o empeoren una condición de mielosupresión.

8.2 Neuropatía periférica y óptica

Se ha informado de neuropatía periférica y óptica en pacientes tratados con ZYVOX, principalmente en aquellos pacientes que recibieron tratamiento por períodos más largos que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que evolucionaron hacia la pérdida de la visión, los pacientes recibieron tratamiento durante períodos más prolongados que la duración máxima recomendada. Se ha informado de visión borrosa en algunos pacientes tratados con ZYVOX durante menos de 28 días. Neuropatías periférica y óptica han sido reportadas en niños.

Se recomienda la evaluación oftalmológica inmediata si aparecen síntomas de deterioro de la visión, tales como alteraciones en la agudeza visual, alteraciones en la visión de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual. La función visual debe supervisarse en todos los pacientes que reciben ZYVOX durante períodos prolongados (≥ 3 meses) y en todos los pacientes que informen nuevos síntomas visuales independientemente de la duración de la terapia con ZYVOX. Si se informa de neuropatía periférica u óptica, deberá evaluarse la continuidad del uso de ZYVOX en estos pacientes frente a los riesgos potenciales

8.3 Síndrome de Serotonina

Se han presentado informes espontáneos de síndrome serotoninérgico, incluidos casos fatales, asociados con la coadministración de ZYVOX y agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI).

A menos que sea clínicamente apropiado y los pacientes sean observados cuidadosamente para detectar signos y/o síntomas de síndrome de la serotonina o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM-similar), linezolid no se debe administrar a pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes que toman cualquiera de los siguientes medicamentos carcinoideos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, los agonistas del receptor de la serotonina 5-HT₁ (triptanos), meperidina, bupropión, o bupirona [*ver Interacciones medicamentosas (10) y Farmacología Clínica (13.3)*].

En algunos casos, un paciente que ya recibe un antidepresivo serotoninérgico o bupirona puede requerir tratamiento urgente con linezolid. Si no están disponibles alternativas al linezolid y los beneficios potenciales del linezolid superan los riesgos del síndrome serotoninérgico o las reacciones del tipo síndrome neuroléptico maligno, debe detenerse con prontitud el antidepresivo serotoninérgico y administrarse linezolid. Debe monitorearse al paciente por dos semanas (cinco semanas si se tomó fluoxetina) o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid, lo que ocurra primero. Los síntomas del síndrome serotoninérgico o de las reacciones del tipo síndrome neuroléptico maligno incluyen hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que progresa hasta el delirio y coma. También debe monitorearse al paciente en busca de síntomas de discontinuación del antidepresivo (ver el inserto del empaque del (de los) agente(s) especificado(s) para conocer la descripción de los síntomas de asociados a la discontinuación).

8.4 Desequilibrio de la mortalidad en un estudio de investigación realizado en pacientes con infecciones circulatorias relacionadas a catéter, incluidas las infecciones en el sitio del catéter.

Se observó un desequilibrio de la mortalidad en pacientes tratados con linezolid en relación con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina en un estudio abierto con pacientes gravemente enfermos con infecciones intravasculares relacionadas a catéter [78/363 (21.5%) frente a 58/363 (16.0%); razón de probabilidad 1.426, IC de 95% 0.970, 2.098]. Aunque no se estableció la causalidad, este desequilibrio observado se produjo principalmente en pacientes tratados con linezolid en quienes se identificaron patógenos Gram-negativos, una combinación de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos, o no

patógeno identificado al inicio, pero no fue observado en pacientes con infecciones por Gram-positivos solamente.

Linezolid no está aprobado y no debe ser usado para el tratamiento de pacientes con infecciones circulatorias relacionadas a catéter o infecciones en el sitio del catéter.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos Gram-negativos y no está indicada para el tratamiento de infecciones por Gram-negativos. Es vital que se inicie una terapia específica contra Gram-negativos si hay documentación o sospecha de un patógeno Gram-negativo concomitante [ver *Indicaciones y Usos (5)*].

8.5 Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha informado de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido ZYVOX, cuya severidad puede variar desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que produce el crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas que producen hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y de la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Debe considerarse la posibilidad de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos.

Es necesaria una historia médica cuidadosa, ya que se ha reportado que CDAD se presenta más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si hay sospecha o confirmación de CDAD, puede ser necesario suspender el tratamiento antibiótico en curso no dirigido a *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, complementos de proteínas, tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según esté indicado clínicamente.

8.6 Potenciales interacciones que producen elevación de la presión arterial

A menos que los pacientes sean monitoreados por posibles aumentos en la presión arterial, linezolid no se debe administrar a pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis y/o pacientes que toman cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos: actuando directa o indirectamente en los agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, pseudoefedrina), agentes vasopresores (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, dopamina, dobutamina) [ver *Interacciones medicamentosas (10)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

8.7 Acidosis Láctica

Se ha informado de acidosis láctica con el uso de ZYVOX. En los casos informados, los pacientes experimentaron repetidos episodios de náuseas y vómitos. Los pacientes que desarrollen náuseas o vómitos recurrentes, acidosis sin explicación o un bajo nivel de bicarbonato mientras reciben ZYVOX deben recibir inmediata evaluación médica.

8.8 Convulsiones

Se ha informado la ocurrencia de convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En algunos de estos casos, se informó antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

8.9 Hipoglucemia

Casos post-comercialización de hipoglucemia sintomática se han informado en pacientes con diabetes mellitus que reciben insulina o agentes hipoglucémicos orales cuando se tratan con linezolid, un inhibidor de la MAO reversible, no selectivo. Algunos inhibidores de la MAO se han asociado con episodios hipoglucémicos en pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucémicos. Aunque no se ha establecido una relación causal entre linezolid y la hipoglucemia, los pacientes diabéticos deben tener precaución en caso de potenciales reacciones hipoglucémicas cuando se les administra linezolid.

Si se produce hipoglucemia, puede requerirse una disminución en la dosis de insulina o del agente hipoglucémico oral, o la interrupción del agente hipoglucémico oral, de la insulina o de linezolid.

8.10 Desarrollo de bacterias resistente a medicamentos

La prescripción de ZYVOX en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada, o una indicación profiláctica es improbable que aporte beneficios al paciente, y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a fármacos.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los rangos de reacciones observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los rangos de los ensayos clínicos de otro fármaco y no siempre son representativos de los tipos observados en la práctica.

Adultos:

La seguridad de las formulaciones de ZYVOX fue evaluada en 2046 pacientes adultos enrolados en 7 ensayos clínicos controlados Fase III con comparador, quienes fueron tratados durante 28 días.

De los pacientes tratados por infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel (uSSSI, por sus siglas en inglés), el 25.4% de los pacientes tratados con ZYVOX y el 19.6% de los pacientes tratados con un comparador manifestaron al menos un evento adverso relacionado con el medicamento. Para todas las demás indicaciones, el 20.4% de los pacientes tratados con ZYVOX y el 14.3% de los pacientes tratados con un comparador manifestaron al menos un evento adverso relacionado con el medicamento.

En la Tabla 2 se muestra la incidencia de eventos adversos, por toda causa, emergentes del tratamiento, informada en por lo menos 1% de los pacientes adultos en estos ensayos de acuerdo a la dosis de ZYVOX.

Tabla 2. Incidencia (%) de Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Producidos en >1% de Pacientes Adultos Tratados con ZYVOX en Ensayos Clínicos Controlados con Comparador

EVENTO ADVERSO	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura de la piel		Todas las demás indicaciones	
	ZYVOX 400 mg por vía oral cada 12 horas (n=548)	Claritromicina 250 mg por vía oral cada 12 horas (n=537)	ZYVOX 600 mg cada 12 horas (n=1498)	Todos los demás comparadores* (n=1464)
Dolor de cabeza	8.8	8.4	5.7	4.4
Diarrea	8.2	6.1	8.3	6.4
Náusea	5.1	4.5	6.6	4.6
Vómito	2.0	1.5	4.3	2.3
Mareos	2.6	3.0	1.8	1.5
Erupción	1.1	1.1	2.3	2.6
Anemia	0.4	0	2.1	1.4
Alteración del gusto	1.8	2.0	1.0	0.3
Moniliasis vaginal	1.8	1.3	1.1	0.5
Moniliasis oral	0.5	0	1.7	1.0
Pruebas anormales de la función hepática	0.4	0.2	1.6	0.8
Infección fúngica	1.5	0.2	0.3	0.2
Decoloración de la lengua	1.3	0	0.3	0
Dolor abdominal localizado	1.3	0.6	1.2	0.8

Dolor abdominal generalizado	0.9	0.4	1.2	1.0
------------------------------	-----	-----	-----	-----

* Los comparadores incluyeron cefpodoxima proxetil 200 mg por vía oral cada 12 horas; ceftriaxona 1 g por vía intravenosa cada 12 horas; dicloxacilina 500 mg por vía oral cada 6 horas; oxacilina 2 g por vía intravenosa cada 6 horas; vancomicina 1 g por vía intravenosa cada 12 horas.

De los pacientes tratados por uSSSI, el 3.5% de los tratados con ZYVOX y el 2.4% de los tratados con un comparador interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el medicamento. Para todas las demás indicaciones, las interrupciones debidas a eventos adversos relacionados con el medicamento en 2.1 % de los pacientes tratados con ZYVOX y 1.7% de los pacientes tratados con el comparador. Los eventos adversos más comunes que se informaron y que produjeron discontinuación del tratamiento fueron náuseas, dolores de cabeza, diarrea y vómitos.

Pacientes Pediátricos:

Se evaluó la seguridad de las formulaciones de ZYVOX en 215 pacientes pediátricos con edades que oscilaban entre el nacimiento hasta los 11 años, y en 248 pacientes pediátricos con edades que oscilaban entre los 5 hasta los 17 años (146 de los 248 tenían entre 5 y 11 años, y 102 pacientes entre 12 y 17 años). Estos pacientes fueron enrolados en 2 estudios clínicos controlados Fase III con comparador, y recibieron tratamiento durante 28 días. En el estudio realizado en pacientes pediátricos hospitalizados (desde el nacimiento hasta los 11 años) con infecciones por bacterias Gram-positivas, y que fueron aleatorizados en una proporción 2 a 1 (linezolid: vancomicina), la mortalidad fue 6.0% (13/215) en el grupo de linezolid y 3.0% (3/101) en el grupo de vancomicina. Sin embargo, dadas las enfermedades subyacentes severas de la población de pacientes, no se pudo establecer ninguna causalidad.

De los pacientes pediátricos tratados por uSSSI, el 19.2% de los tratados con ZYVOX y el 14.1% de los tratados con un comparador presentaron al menos un evento adverso relacionado con el medicamento. Para todas las demás indicaciones, el 18.8% de los pacientes tratados con ZYVOX y el 34.3% de los tratados con un comparador presentaron al menos un evento adverso relacionado con el medicamento.

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento de toda causa, informados en más del 1% de pacientes pediátricos (y más de 1 paciente) en cualquier grupo de estudios Fase 3 tratados con un comparador controlado.

Tabla 3. Incidencia (%) de Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que se Produjeron en >1% de Pacientes Pediátricos (y >1 Paciente) en Cualquier Grupo de Tratamiento en Estudios Clínicos Controlados con Comparador

REACCIONES ADVERSAS	Infecciones No Complicadas de la Piel y de la Estructura cutánea*		Todas las demás indicaciones [†]	
	ZYVOX (n=248)	Cefadroxilo (n=251)	ZYVOX (n=215)	Vancomicina (n=101)
Diarrea	7.8	8.0	10.8	12.1
Vómito	2.9	6.4	9.4	9.1
Dolor de cabeza	6.5	4.0	0.9	0
Anemia	0	0	5.6	7.1
Trombocitopenia	0	0	4.7	2.0
Náusea	3.7	3.2	1.9	0
Dolor abdominal generalizado	2.4	2.8	0.9	2.0
Dolor abdominal localizado	2.4	2.8	0.5	1.0
Heces sueltas	1.6	0.8	2.3	3.0
Eosinofilia	0.4	0.8	1.9	1.0
Prurito fuera del lugar de aplicación	0.8	0.4	1.4	2.0
Vértigo	1.2	0.4	0	0

* Los pacientes entre 5 y 11 años de edad recibieron ZYVOX 10 mg/kg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 15 mg/kg por vía oral cada 12 horas. Los pacientes de 12 años o más recibieron ZYVOX 600 mg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 500 mg por vía oral cada 12 horas.

[†] Los pacientes desde el nacimiento hasta los 11 años de edad recibieron ZYVOX 10 mg/kg por vía intravenosa o por vía oral cada 8 horas o vancomicina 10 a 15 mg/kg por vía intravenosa cada 6-24 horas, según la edad y la

De los pacientes pediátricos tratados por uSSSI, el 1.6% de los tratados con ZYVOX y el 2.4% de los tratados con un comparador interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el medicamento. Para todas las demás indicaciones, las interrupciones debidas a eventos adversos relacionados con el medicamento ocurrieron en el 0.9% de pacientes tratados con ZYVOX y en el 6.1% de los tratados con un comparador.

Cambios en los Parámetros de Laboratorio

ZYVOX ha sido asociado con trombocitopenia cuando se utilizó en dosis de hasta 600 mg cada 12 horas durante 28 días. En los estudios clínicos controlados con comparador, de Fase 3, el porcentaje de pacientes adultos que desarrolló un recuento de plaquetas considerablemente bajo (definido como menos que el 75% del límite inferior normal y/o basal) fue 2.4% (rango entre estudios: 0.3% a 10.0%) con ZYVOX y 1.5% (rango entre estudios: 0.4% a 7.0%) con un comparador. En un estudio realizado en pacientes pediátricos hospitalizados, con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años, el porcentaje de pacientes que desarrolló un recuento de plaquetas substancialmente bajo (definido como menos que el 75% del límite inferior normal y/o basal) fue 12.9% con ZYVOX y 13.4% con vancomicina. En un estudio realizado en pacientes pediátricos ambulatorios con edades entre los 5 y 17 años de edad, el porcentaje de pacientes que desarrolló un recuento plaquetario sustancialmente bajo fue 0% con ZYVOX y 0.4% con cefadroxilo. La trombocitopenia asociada con el uso de ZYVOX parece ser dependiente de la duración de la terapia (generalmente mayor de 2 semanas de tratamiento). Los recuentos de plaquetas en la mayoría de los pacientes retornaron al rango normal/basal durante el período de seguimiento. No se identificaron eventos adversos clínicos relacionados en los ensayos clínicos de Fase 3 en pacientes que desarrollaban trombocitopenia. Se identificaron eventos de hemorragia en pacientes con trombocitopenia en un programa de uso compasivo para ZYVOX; la función de linezolid en estos eventos no puede determinarse [ver Advertencias y Precauciones (8.1)].

Los cambios observados en otros parámetros de laboratorio, sin considerar la relación con el fármaco, no indicaron diferencias importantes entre ZYVOX y los comparadores. Estos cambios en general no fueron clínicamente significativos, no indujeron a interrumpir la terapia y fueron reversibles. La incidencia de pacientes adultos y pediátricos con al menos un valor hematológico o de bioquímica en suero considerablemente anormal se presenta en las Tablas 4, 5, 6 y 7.

Tabla 4. Porcentaje de Pacientes Adultos que Experimentaron por lo menos un Valor Hematológico de Laboratorio Considerablemente Anormal* en Estudios Clínicos Controlados con Comparador y ZYVOX

Prueba de laboratorio	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura cutánea		Todas las demás indicaciones	
	ZYVOX 400 mg cada 12 horas	Claritromicina 250 mg cada 12 horas	ZYVOX 600 mg cada 12 horas	Todos los demás comparadores [†]
Hemoglobina (g/dL)	0.9	0.0	7.1	6.6
Recuento de plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	0.7	0.8	3.0	1.8
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	0.2	0.6	2.2	1.3
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)	0.0	0.2	1.1	1.2

* < 75% (<50% para neutrófilos) del Límite Inferior Normal (LIN) para valores normales a nivel basal;

<75% (<50% para neutrófilos) del Límite Inferior Normal (LIN) y del basal para valores anormales a nivel basal.

[†] Los comparadores incluyeron cefpodoxima proxetil 200 mg por vía oral cada 12 horas; ceftriaxona 1 g por vía intravenosa cada 12 horas; dicloxacilina 500 mg por vía oral cada 6 horas; oxacilina 2 g por vía intravenosa cada 6 horas; vancomicina 1 g por vía intravenosa cada 12 horas.

Tabla 5. Porcentaje de Pacientes Adultos que Experimentaron por lo menos un Valor Bioquímico en Suero de Laboratorio Considerablemente Anormal* en Estudios Clínicos Controlados con Comparador y con ZYVOX

Prueba de laboratorio	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura de la piel		Todas las demás indicaciones	
	ZYVOX 400 mg cada 12 horas	Claritromicina 250 mg cada 12 horas	ZYVOX 600 mg cada 12 horas	Todos los demás comparadores [†]
AST (U/L)	1.7	1.3	5.0	6.8
ALT (U/L)	1.7	1.7	9.6	9.3
LDH (U/L)	0.2	0.2	1.8	1.5
Fosfatasa alcalina (U/L)	0.2	0.2	3.5	3.1
Lipasa (U/L)	2.8	2.6	4.3	4.2
Amilasa (U/L)	0.2	0.2	2.4	2.0
Bilirrubina total (mg/dL)	0.2	0.0	0.9	1.1
Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dL)	0.2	0.0	2.1	1.5
Creatinina (mg/dL)	0.2	0.0	0.2	0.6

* >2 veces por el límite superior normal (LSN) para valores normales en el basal;

>2 veces por el límite superior normal (LSN) y >2 veces por el valor basal para valores anormales en el basal.

[†] Los comparadores incluyeron cefpodoxima proxetil 200 mg por vía oral cada 12 horas; ceftriaxona 1 g por vía intravenosa cada 12 horas; dicloxacilina 500 mg por vía oral cada 6 horas; oxacilina 2 g por vía intravenosa cada 6 horas; vancomicina 1 g por vía intravenosa cada 12 horas.

Tabla 6. Porcentaje de Pacientes Pediátricos que Experimentaron por lo menos un Valor Hematológico de Laboratorio Considerablemente Anormal* en Estudios Clínicos Controlados con Comparador y con ZYVOX

Prueba de laboratorio	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura cutánea [†]		Todas las demás indicaciones [‡]	
	ZYVOX	Cefadroxilo	ZYVOX	Vancomicina
Hemoglobina (g/dL)	0.0	0.0	15.7	12.4
Recuento de plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	0.0	0.4	12.9	13.4
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	0.8	0.8	12.4	10.3
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)	1.2	0.8	5.9	4.3

* <75% (<50% para neutrófilos) del Límite Inferior Normal (LIN) para valores normales en el basal;

<75% (<50% para neutrófilos) del Límite Inferior Normal (LIN) y <75% (<50% para neutrófilos, <90% para hemoglobina si el basal <LIN) del valor basal para valores anormales en el basal.

[†] Los pacientes entre 5 y 11 años de edad recibieron ZYVOX 10 mg/kg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 15 mg/kg por vía oral cada 12 horas. Los pacientes de 12 años o mayores recibieron ZYVOX 600 mg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 500 mg por vía oral cada 12 horas.

[‡] Los pacientes desde el nacimiento hasta los 11 años de edad recibieron ZYVOX 10 mg/kg por vía intravenosa/por vía oral cada 8 horas o vancomicina 10 a 15 mg/kg por vía intravenosa cada 6-24 horas, según la edad y la depuración renal.

Tabla 7. Porcentaje de Pacientes Pediátricos que Experimentaron por lo menos un Valor Bioquímico en Suero de Laboratorio Considerablemente Anormal* en Estudios Clínicos Controlados con Comparador y con ZYVOX

Prueba de laboratorio	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura cutánea [†]		Todas las demás indicaciones [‡]	
	ZYVOX	Cefadroxilo	ZYVOX	Vancomicina
ALT (U/L)	0.0	0.0	10.1	12.5
Lipasa (U/L)	0.4	1.2	--	--
Amilasa (U/L)	--	--	0.6	1.3
Bilirrubina total (mg/dL)	--	--	6.3	5.2
Creatinina (mg/dL)	0.4	0.0	2.4	1.0

* >2 veces por el Límite Superior Normal (LSN) para valores normales en el basal; >2 veces por el LSN y >2 (>1.5 para bilirrubina total) por el valor basal para valores anormales en el basal.

† Los pacientes entre 5 y 11 años recibieron ZYVOX 10 mg/kg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 15 mg/kg por vía oral cada 12 horas. Los pacientes de 12 años a más recibieron ZYVOX 600 mg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 500 mg por vía oral cada 12 horas.

‡ Los pacientes desde el nacimiento hasta los 11 años de edad recibieron ZYVOX 10 mg/kg por vía intravenosa/por vía oral cada 8 horas o vancomicina 10 a 15 mg/kg por vía intravenosa cada 6-24 horas, dependiendo de la edad y la depuración renal.

9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido seleccionadas durante el uso posterior a la aprobación de ZYVOX. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no puede realizarse la estimación de la frecuencia ni determinarse la relación causal con la exposición al fármaco:

- Mielosupresión (incluida anemia, leucopenia, pancitopenia, y trombocitopenia) [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*]; anemia sideroblástica.
- Neuropatía periférica y neuropatía óptica que algunas veces evolucionaron hacia pérdida de la visión [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- Acidosis láctica [*ver Advertencias y Precauciones (8.7)*]. Si bien estos reportes provienen primordialmente de pacientes tratados durante períodos más largos que la duración máxima recomendada de 28 días, estos eventos también han sido reportados en pacientes que recibieron ciclos más cortos de terapia.
- Se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que reciben agentes serotoninérgicos concomitantes, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y ZYVOX [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].
- Convulsiones [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*].
- Anafilaxia, angioedema y alteraciones ampollosas de la piel, que incluyen reacciones cutáneas adversas graves (SCAR) como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se ha reportado decoloración superficial de los dientes y la lengua con el uso de linezolid. En caso de resultados desconocidos, la decoloración de los dientes se eliminó con una limpieza dental profesional (descalcificación manual).
- Hipoglucemia, incluidos episodios sintomáticos [*ver Advertencias y Precauciones (8.9)*].

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Inhibición de la Monoamino Oxidasa

Linezolid es un inhibidor, no selectivo y reversible de la monoamino oxidasa [*ver Contraindicaciones (7.2)* y *Farmacología Clínica (13.3)*]

10.2 Agentes serotoninérgicos y adrenérgicos:

Linezolid tiene el potencial para interactuar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*, *(8.6)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Efectos teratogénicos - Embarazo Categoría C

Linezolid no fue teratogénico en ratones, ratas o conejos con niveles de exposición de 6.5 veces (en ratones), equivalente a (en ratas), o 0.06 veces (en conejos) que el nivel de exposición esperado en humanos, con base en las ABCs. Sin embargo, se observó toxicidad embrionaria y fetal (*ver Efectos No Teratogénicos*). No existen estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe usarse ZYVOX en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos No Teratogénicos

En ratones se observaron toxicidades embrionarias y fetales sólo con dosis que causaron toxicidad materna (signos clínicos y disminución de la ganancia de peso corporal). Una dosis de 450 mg/kg/día (6.5 veces el nivel de exposición estimado en seres humanos con base en las ABCs) se correlacionó con el aumento de muertes embrionarias post-implantación, incluida pérdida de toda la camada, disminución de los pesos corporales fetales y aumento de la incidencia de fusión del cartílago costal.

En ratas, se observó toxicidad fetal leve con 15 y 50 mg/kg/día (niveles de exposición hasta 0.22 veces aproximadamente a la exposición humana equivalente estimada, respectivamente, con base en las ABCs). Los efectos consistieron en disminución de los pesos corporales fetales y disminución de la osificación de esternebras, un hallazgo que se observa con frecuencia en asociación con disminución de los pesos corporales fetales. Se observó ligera toxicidad materna, en forma de disminución de la ganancia de peso corporal, con 50 mg/kg/día.

En conejos, se produjo disminución del peso corporal fetal sólo en presencia de toxicidad materna (signos clínicos, disminución de la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos) cuando se administraron dosis de 15 mg/kg/día (0.06 veces la exposición humana estimada con base en las ABCs).

Cuando se trató ratas hembras con 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición estimada en seres humanos con base en las ABCs) de linezolid durante el embarazo y la lactancia, se observó disminución de la supervivencia de las crías en los días postnatales 1 a 4. Las crías machos y hembras que pudieron madurar hasta alcanzar la edad reproductiva, una vez apareadas, mostraron aumento de pérdida antes de la implantación.

11.2 Madres en lactancia

Linezolid y sus metabolitos son excretados a través de la leche de ratas que dan de lactar. Las concentraciones en la leche fueron similares a aquéllas obtenidas en el plasma materno. Se desconoce si linezolid se excreta a través de la leche humana. Dado que muchos medicamentos son excretados a través de la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administre ZYVOX a mujeres en período de lactancia.

11.3 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de ZYVOX para el tratamiento de pacientes pediátricos con las siguientes infecciones están respaldadas por evidencia proveniente de estudios apropiados y bien controlados realizados en adultos, datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos, y datos adicionales de un estudio controlado con comparador en infecciones por Gram-positivos en pacientes pediátricos con edades que oscilaron entre el nacimiento hasta los 11 años [*ver Indicaciones y Usos (5), Farmacología Clínica (13.3)*]:

- neumonía nosocomial
- infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel
- neumonía adquirida en la comunidad (también respaldada por evidencia proveniente de un estudio no controlado realizado en pacientes cuyas edades oscilaban entre 8 meses y 12 años)
- infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYVOX para el tratamiento de pacientes pediátricos con la siguiente infección, en un estudio controlado con comparador realizado en pacientes pediátricos cuyas edades oscilaban entre 5 hasta 17 años.

- infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

La información farmacocinética generada en pacientes pediátricos con derivaciones ventriculoperitoneales mostró concentraciones variables de linezolid en el líquido cefalorraquídeo (LCE) después de dosis únicas y múltiples de linezolid; no se alcanzaron o mantuvieron consistentemente concentraciones terapéuticas en el LCE. Por lo tanto, no se recomienda el uso de linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones en el sistema nervioso central.

La farmacocinética de linezolid se ha evaluado en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 17 años de edad. En general, el aclaramiento basado en el peso de linezolid disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad de los pacientes pediátricos. Sin embargo, en prematuros (edad gestacional <34 semanas) recién nacidos < 7 días de edad, el aclaramiento de linezolid es a menudo más bajo que en los recién nacidos de gestación completa < 7 días de edad. En consecuencia, los recién nacidos prematuros <7 días de edad pueden necesitar un régimen de dosificación de linezolid alternativo de 10 mg/kg cada 12 horas [ver *Dosis y Administración (6.1)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

En la experiencia clínica limitada, 5 de 6 (83%) pacientes pediátricos con infecciones debidas a patógenos Gram-positivos con concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) de 4 mcg/mL tratados con ZYVOX tuvieron restablecimiento clínico. Sin embargo, los pacientes pediátricos mostraron una variabilidad más amplia en la depuración de linezolid y exposición sistémica (ABC) en comparación con los adultos. En pacientes pediátricos con una respuesta clínica sub-óptima, en particular aquellos con patógenos con MIC de 4 mcg/mL, se debe considerar menor exposición sistémica, lugar y severidad de la infección, y la condición médica subyacente cuando se evalúe la respuesta clínica [ver *Farmacología Clínica (13.3)*, *Dosis y Administración (6)*].

11.4 Uso Geriátrico

De los 2046 pacientes tratados con ZYVOX en pruebas clínicas controladas con comparador en Fase 3, 589 (29%) tenían 65 años o más y 253 (12%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero una mayor sensibilidad de algunas personas mayores no se puede descartar.

12. SOBREDOSIS

En el caso de sobredosis se recomienda tomar medidas de soporte, con el mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis puede facilitar la eliminación más rápida de linezolid. En un ensayo clínico de Fase 1, aproximadamente 30% de una dosis de linezolid se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas, comenzando 3 horas después de la administración de la dosis de linezolid. No hay datos de eliminación de linezolid con diálisis peritoneal o hemoperfusión. Los signos clínicos de toxicidad aguda en animales fueron disminución de la actividad y ataxia en ratas, y vómitos y temblores en perros tratados con 3000 mg/kg/día y 2000 mg/kg/día, respectivamente.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

ZYVOX es un medicamento antibacteriano [ver *Microbiología (13.4)*]

13.2 Farmacodinamia

En un exhaustivo estudio QT cruzado positivo y controlado con placebo, 40 sujetos sanos se les administró una dosis única de ZYVOX 600 mg por una hora a través de una infusión intravenosa, una sola dosis de ZYVOX 1200 mg por una hora a través de una infusión intravenosa, placebo y una dosis oral única de control positivo. No se detectó ningún efecto significativo en el intervalo QTc a una concentración pico en plasma o en cualquier otro momento para las dosis de ZYVOX 600 mg y 1200 mg.

13.3 Farmacocinética

La media de los parámetros farmacocinéticos de linezolid en adultos después de dosis únicas y múltiples dosis por vía oral e intravenosa (IV) están resumidos en la Tabla 8. Las concentraciones en plasma de

linezolid en estado estable después de la administración de dosis orales de 600 mg cada 12 horas se muestran en la Figura 1.

Tabla 8. Media (Desviación Estándar) de los Parámetros Farmacocinéticos de Linezolid en Adultos

Dosis de Linezolid	C _{max} mcg/mL	C _{min} mcg/mL	T _{max} hrs	ABC* mcg•h/mL	t _{1/2} hr	CL mL/min
Tableta de 400 mg dosis única [†]	8.10 (1.83)	1.52 (1.01)	55.10 (25.00)	5.20 (1.50)	146 (67)
cada 12 horas	11.00 (4.37)	3.08 (2.25)	1.12 (0.47)	73.40 (33.50)	4.69 (1.70)	110 (49)
Tableta de 600 mg dosis única	12.70 (3.96)	---	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
cada 12 horas	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)
Inyección 600 mg IV[‡] dosis única	12.90 (1.60)	---	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
cada 12 horas	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
Suspensión oral 600 mg dosis única	11.00 (2.76)	---	0.97 (0.88)	80.80 (35.10)	4.60 (1.71)	141 (45)

* ABC para dosis única = ABC_{0-∞}; para dosis múltiple = ABC_{0-τ}

† Datos normalizados de dosis de 375 mg

‡ Datos normalizados de dosis de 625 mg, la dosis intravenosa fue administrada como infusión de 0.5 - hora.

C_{max} = concentración máxima en plasma; C_{min} = concentración mínima en plasma; T_{max} = Tiempo para C_{max}; ABC = Área bajo la curva de concentración-tiempo; t_{1/2} = vida media de eliminación; CL = depuración sistémica

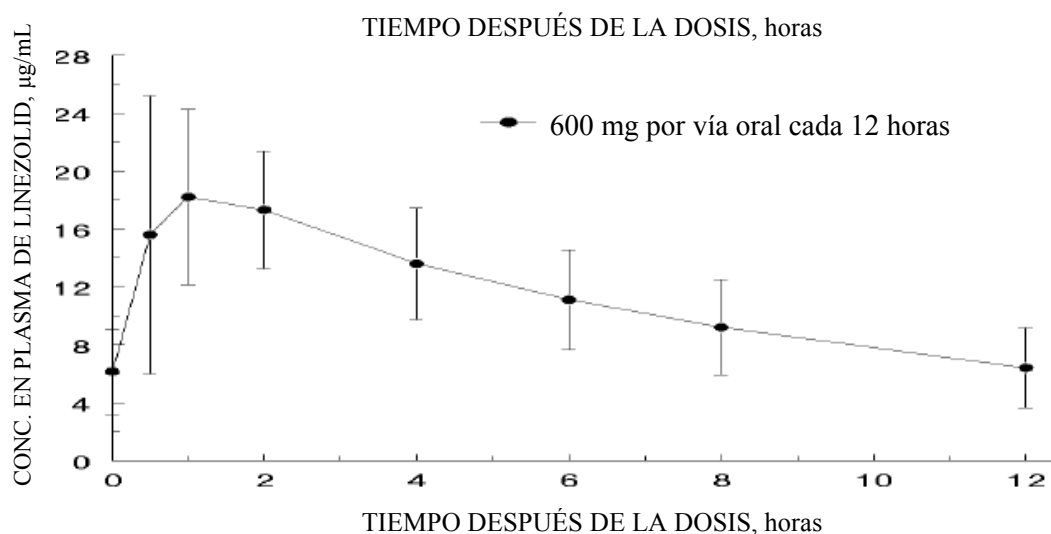


Figura 1. Concentraciones en Plasma de Linezolid en Adultos en Estado Estable Después de la Dosificación Oral Cada 12 Horas (Media ± Desviación Estándar, n=16)

Absorción

Linezolid se absorbe rápida y ampliamente después de la administración oral. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan aproximadamente en 1 a 2 horas después de la dosificación y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 100%. Por lo tanto, linezolid puede administrarse oralmente o por vía intravenosa sin ajustar la dosis.

Linezolid puede administrarse sin tener en cuenta el momento de ingesta de alimentos. El tiempo para alcanzar la concentración máxima sufre un retraso de 1.5 horas a 2.2 horas y la C_{max} disminuye aproximadamente 17% cuando se administra linezolid con alimentos ricos en grasas. Sin embargo, la exposición total medida como valores de $ABC_{0-\infty}$ es similar en ambas condiciones.

Distribución

Estudios farmacocinéticos realizados en animales y seres humanos demuestran que linezolid se distribuye rápidamente a tejidos bien perfundidos. La unión a las proteínas plasmáticas de linezolid es de aproximadamente 31%, y es independiente de la concentración. El promedio de su volumen de distribución en estado estable fue de 40 a 50 litros en voluntarios adultos saludables.

Las concentraciones de linezolid se han determinado en diversos fluidos a partir de un número limitado de participantes en estudios de Fase I realizados con voluntarios después de dosificaciones múltiples de linezolid. La proporción de la concentración de linezolid en saliva relativa al plasma fue 1.2 a 1 y en sudor en relación al plasma fue de 0.55 a 1.

Metabolismo

Linezolid se metaboliza principalmente por oxidación del anillo morfolino, que da como resultado dos metabolitos inactivos de ácido carboxílico de anillo abierto: el metabolito de ácido aminooetoxicético (A), y el metabolito de hidroxietilglicina (B). Se presume que la formación del metabolito A se forma a través de una vía enzimática mientras que el metabolito B está mediado por un mecanismo de oxidación químico no enzimático in vitro. Los estudios in vitro han demostrado que linezolid es mínimamente metabolizado y puede estar mediado por el citocromo P450 humano. Sin embargo, la vía metabólica de linezolid no se entiende completamente.

Excreción

La depuración no renal representa aproximadamente 65% de la depuración total de linezolid. En condiciones de estado estable, aproximadamente el 30% de la dosis aparece en la orina como linezolid, 40% aparece como metabolito B y 10% como metabolito A. La depuración renal promedio de linezolid es 40 mL/min, lo que sugiere reabsorción tubular neta. Virtualmente linezolid no aparece en las heces, aunque aproximadamente el 6% de la dosis aparece en las heces como metabolito B y 3 % como metabolito A.

Se observó un pequeño grado de no linealidad en la depuración con dosis mayores de linezolid, lo cual al parecer se debe a la menor depuración renal y no renal de linezolid a mayores concentraciones. Sin embargo, la diferencia en la depuración fue pequeña y no se reflejó en la vida media de eliminación aparente.

Poblaciones especiales

Pacientes Geriátricos

La farmacocinética de linezolid no se afecta significativamente en los pacientes de edad avanzada (65 años o más). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para pacientes geriátricos.

Pacientes Pediátricos

Se investigó la farmacocinética de linezolid después de la administración de una dosis única por vía intravenosa en pacientes pediátricos cuya edad oscilaba entre el nacimiento y los 17 años (incluidos prematuros y neonatos nacidos a término), en adolescentes saludables cuyas edades oscilaban entre 12 y 17 años, y en pacientes pediátricos cuyas edades oscilaban entre 1 semana y 12 años. En la Tabla 9 se muestra el resumen de los parámetros farmacocinéticos de linezolid para las poblaciones pediátricas estudiadas y participantes adultos saludables después de la administración intravenosa de dosis únicas.

La C_{max} y el volumen de distribución (V_{ss}) de linezolid son similares independientemente de la edad en pacientes pediátricos. Sin embargo, la depuración de linezolid varía en función de la edad. Con excepción de los neonatos pre-término con menos de 1 semana de vida, la depuración basada en el peso es más rápida en los grupos de edad más jóvenes, que van desde < 1 semana de edad a 11 años, lo que origina una menor exposición sistémica de dosis única (ABC) y una vida media más corta, en comparación con los adultos. A medida que la edad de los pacientes pediátricos aumenta, la depuración de linezolid basado en el peso disminuye gradualmente; y en la adolescencia, la media de los valores de depuración se aproxima a aquéllos observados en la población adulta. Hay una variabilidad inter-participantes más amplia en la depuración de linezolid y la exposición farmacológica sistémica (ABC) en todos los grupos de edad pediátrica, en comparación con los adultos.

Se han observado valores diarios promedio similares de ABC en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 11 años de edad, con una administración de cada 8 horas en relación con los adolescentes o adultos que recibían el fármaco cada 12 horas. Por lo tanto, la dosificación para pacientes pediátricos hasta 11 años de edad debe ser de 10 mg/kg cada 8 horas. Los pacientes pediátricos de 12 años en adelante deben recibir 600 mg cada 12 horas [ver *Dosis y Administración* (6)].

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de linezolid en pacientes pediátricos y adultos después de una infusión intravenosa única de 10 mg/kg o 600 mg de linezolid (Media: (%CV); [Valores Min, Max])

Grupo de edad	C_{max} mcg/mL	V_{ss} L/kg	ABC* mcg•h/mL	$t_{1/2}$ hrs	CL mL/min/kg
Pacientes neonatos					
Pre-término** < 1 semana (N=9) [†]	12.7 (30%) [9.6, 22.2]	0.81 (24%) [0.43, 1.05]	108 (47%) [41, 191]	5.6 (46%) [2.4, 9.8]	2.0 (52%) [0.9, 4.0]
A término*** < 1 semana (N=10) [†]	11.5 (24%) [8.0, 18.3]	0.78 (20%) [0.45, 0.96]	55 (47%) [19, 103]	3.0 (55%) [1.3, 6.1]	3.8 (55%) [1.5, 8.8]
A término*** ≥1 semana a < 28 días (N=10) [†]	12.9 (28%) [7.7, 21.6]	0.66 (29%) [0.35, 1.06]	34 (21%) [23, 50]	1.5 (17%) [1.2, 1.9]	5.1 (22%) [3.3, 7.2]
Pacientes bebés					
> 28 días a < 3 Meses (N=12) [†]	11.0 (27%) [7.2, 18.0]	0.79 (26%) [0.42, 1.08]	33 (26%) [17, 48]	1.8 (28%) [1.2, 2.8]	5.4 (32%) [3.5, 9.9]
Pacientes pediátricos					
3 meses hasta 11 años [†] (N=59)	15.1 (30%) [6.8, 36.7]	0.69 (28%) [0.31, 1.50]	58 (54%) [19, 153]	2.9 (53%) [0.9, 8.0]	3.8 (53%) [1.0, 8.5]
Pacientes y participantes adolescentes					
12 hasta 17 años [‡] (N=36)	16.7 (24%) [9.9, 28.9]	0.61 (15%) [0.44, 0.79]	95 (44%) [32, 178]	4.1 (46%) [1.3, 8.1]	2.1 (53%) [0.9, 5.2]
Participantes adultos [§] (N= 29)	12.5 (21%) [8.2, 19.3]	0.65 (16%) [0.45, 0.84]	91 (33%) [53, 155]	4.9 (35%) [1.8, 8.3]	1.7 (34%) [0.9, 3.3]

* ABC = $ABC_{0-\infty}$ de dosis única

** En este conjunto de datos se definió “pre-término” como < 34 semanas de edad gestacional. (Nota: sólo un paciente enrolado era pre-término con una edad postnatal entre 1 semana y 28 días)

*** En este conjunto de datos, “A término” se definió como una edad gestacional ≥ 34 semanas.

[†] Dosis de 10 mg/kg.

[‡] Dosis de 600 mg o 10 mg/kg hasta un máximo de 600 mg.

[§] Dosis normalizada a 600 mg.

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima en plasma; V_{ss} = Volumen de distribución; ABC = área bajo la curva de concentración-tiempo; $t_{1/2}$ = Vida media de eliminación aparente, CL = Depuración sistémica normalizada para el peso corporal.

Género

La población femenina tiene un volumen de distribución de linezolid ligeramente menor que el de los hombres. Las concentraciones en plasma son mayores en mujeres que en hombres, lo cual se debe en

parte a las diferencias en el peso corporal. Después de administrar una dosis de 600 mg, la depuración media oral es aproximadamente 38% menor en mujeres que en hombres. Sin embargo, no existen diferencias significativas de género en la media de la constante de la tasa de eliminación aparente o vida media. En consecuencia, no se espera que la exposición al fármaco en mujeres aumente sustancialmente por encima de los niveles que se sabe son bien tolerados. Por lo tanto, no parece ser necesario ajustar la dosis por género.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la droga original, linezolid, no se modifica en pacientes afectados con cualquier grado de insuficiencia renal; sin embargo, los dos metabolitos principales de linezolid podrían acumularse en pacientes con insuficiencia renal, siendo mayor la acumulación al aumentar la severidad de la disfunción renal (ver Tabla 10). La farmacocinética de linezolid y de sus dos metabolitos ha sido también estudiada en pacientes con insuficiencia renal en estado terminal (ESRD) recibiendo hemodiálisis. En el estudio ESRD, 14 pacientes fueron dosificados con linezolid 600 mg cada 12 horas por 14.5 días (ver Tabla 11). Debido a que se alcanzan concentraciones en plasma de linezolid similares independientemente de la función renal, se recomienda no hacer ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, dada la falta de información sobre la importancia clínica de la acumulación de los metabolitos principales, debe evaluarse el uso de linezolid en pacientes con insuficiencia renal frente a los posibles riesgos derivados de la acumulación de dichos metabolitos. Tanto linezolid como los dos metabolitos se eliminan por hemodiálisis. No existe información disponible sobre el efecto de la diálisis peritoneal en la farmacocinética de linezolid. Aproximadamente el 30% de una dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas, comenzando 3 horas después de la administración de linezolid; por lo tanto, linezolid debe administrarse después de la hemodiálisis.

Tabla 10. Media (Desviación Estándar) de las ABC y Vidas Medias de Eliminación de Linezolid y Metabolitos A y B en Pacientes con Diversos Grados de Insuficiencia Renal Después de la Administración de una Dosis Única Oral de 600 mg de Linezolid

Parámetro	Participantes saludables $CL_{CR} > 80$ mL/min	Insuficiencia renal moderada $30 < CL_{CR} < 80$ mL/min	Insuficiencia renal severa $10 < CL_{CR} < 30$ mL/min
LINEZOLID			
$ABC_{0-\infty}$, mcg.h/mL	110 (22)	128 (53)	127 (66)
$t_{1/2}$, horas	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)
Metabolito A			
ABC_{0-48} , mcg.h/mL	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)
$t_{1/2}$, horas	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)
Metabolito B¹			
ABC_{0-48} , mcg.h/mL	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)
$t_{1/2}$, horas	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)

¹ Metabolito B es el metabolito mayor de linezolid

Tabla 11. Promedio (Desviación estándar) ABCs y vida media de eliminación de Linezolid y Metabolitos A y B en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) después de la administración de 600 mg de Linezolid cada 12 horas por 14.5 días

Parámetro	ESRD Sujetos ¹
LINEZOLID	
ABC_{0-12} , mcg.h/mL (después de la dosis)	181 (52.3)
$t_{1/2}$, h (después de la dosis)	8.3 (2.4)
METABOLITO A	
ABC_{0-12} , mcg.h/mL (después de la dosis)	153 (40.6)
$t_{1/2}$, h (después de la dosis)	15.9 (8.5)
METABOLITO B²	
ABC_{0-12} , mcg.h/mL (después de la dosis)	356 (99.7)
$t_{1/2}$, h (después de la dosis)	34.8 (23.1)

¹ entre sesiones de hemodiálisis

² Metabolito B es el principal metabolito de linezolid.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de linezolid no está alterada en pacientes (n = 7) afectados con insuficiencia hepática leve a moderada (Clase A o B de Child-Pugh). Con base en la información disponible, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han evaluado la farmacocinética de linezolid en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones medicamentosas

Fármacos metabolizados por el Citocromo P450

Linezolid no es un inductor del citocromo P450 (CYP450) en ratas. Además, linezolid no inhibe las actividades de las isoformas de CYP humanas clínicamente significativas (ejemplo, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por lo tanto, no se espera que linezolid afecte la farmacocinética de otros fármacos metabolizados por estas enzimas principales. La administración concurrente de linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de (S)-warfarina, que es ampliamente metabolizada por CYP2C9. Los fármacos como la warfarina y la fenitoína, que son sustratos de CYP2C9, pueden administrarse con linezolid sin cambios en el régimen de dosis.

Antibióticos

Aztreonam: La farmacocinética de linezolid o aztreonam no se modifica cuando se administran conjuntamente.

Gentamicina: La farmacocinética de linezolid o gentamicina no se modifican cuando se administran conjuntamente.

Antioxidantes

El potencial de interacciones farmacológicas con linezolid y los antioxidantes Vitamina C y la Vitamina E se ha estudiado en voluntarios sanos. A los sujetos se les administraron una dosis oral de 600 mg de linezolid en el Día 1, y otra dosis de 600 mg de linezolid en el Día 8. En los días 2-9, a los sujetos se les dio Vitamina C (1000 mg/día) o la Vitamina E (800 UI/día). El $ABC_{0-\infty}$ de linezolid se incrementó un 2,3% cuando se administra conjuntamente con la Vitamina C y el 10,9% cuando se administra conjuntamente con la Vitamina E. No se recomienda ningún ajuste de la dosis de linezolid durante la administración concomitante con Vitamina C o Vitamina E.

Inductores potentes del CYP 3A4

Rifampicina: Se evaluó el efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid en un estudio de 16 hombres adultos sanos. A los voluntarios se les administró linezolid 600 mg vía oral dos veces al día durante 5 dosis con y sin rifampicina 600 mg una vez al día durante 8 días. La co-administración de rifampicina con linezolid resultó en una disminución del 21% en la C_{max} de linezolid [IC del 90%, 15% - 27%] y una disminución del 32% en linezolid ABC_{0-12} [IC del 90%, 27% - 37%]. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. El mecanismo de esta interacción no se entiende completamente y puede estar relacionado con la inducción de enzimas hepáticas. Otros inductores potentes de las enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) podrían causar una disminución similar o más pequeña en la exposición de linezolid.

Inhibición de la Monoamino Oxidasa

Linezolid es un inhibidor no selectivo y reversible de la monoamino oxidasa, por lo que tiene una potencial interacción con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos.

Agentes adrenérgicos:

Algunos individuos que reciben ZYVOX pueden manifestar una mejora reversible de la respuesta presora a los agentes simpaticomiméticos de acción indirecta, o a los agentes vasopresores o dopaminérgicos. Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia como la fenilpropanolamina y la pseudoefedrina han sido estudiados específicamente. Las dosis iniciales de los agentes adrenérgicos, como la dopamina o la epinefrina, deben ser reducidas y tituladas para lograr la respuesta deseada.

Tiramina: Se ha observado una respuesta presora significativa en participantes adultos normales que recibieron dosis de linezolid y tiramina superiores a 100 mg. Por lo tanto, los pacientes tratados con linezolid deben evitar consumir grandes cantidades de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina.

Clorhidrato de pseudoefedrina o clorhidrato de fenilpropanolamina: se observa un aumento reversible de la respuesta presora del clorhidrato de pseudoefedrina (PSE) o del clorhidrato de fenilpropanolamina (PPA) cuando se administra linezolid a participantes normotensos saludables [ver *Advertencias y Precauciones (8.6) e Interacciones Medicamentosas (10)*]. No se ha efectuado un estudio similar con pacientes hipertensos. Los estudios de interacción realizados en participantes normotensos evaluaron los efectos en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca del placebo, PPA o PSE solas, linezolid sola, y la combinación de linezolid en estado estable (600 mg cada 12 horas durante 3 días) con dos dosis de PPA (25 mg) o PSE (60 mg) administradas cada 4 horas. La frecuencia cardiaca no fue afectada por ninguno de los tratamientos. La presión arterial aumentó con ambos tratamientos combinados. Se observaron niveles máximos de presión arterial 2 a 3 horas después de la segunda dosis de PPA o PSE, y volvieron al valor basal a las 2 a 3 horas después de alcanzar el valor máximo. Los resultados del estudio con PPA, donde se muestra la media (y el rango) de la presión arterial sistólica máxima en mm Hg son los siguientes: placebo = 121 (103 a 158); linezolid sola = 120 (107 a 135); PPA sola = 125 (106 a 139); PPA con linezolid = 147 (129 a 176). Los resultados del estudio con PSE fueron similares a los resultados del estudio con PPA. La media del aumento máximo de la presión arterial sistólica sobre la basal fue 32 mm Hg (rango: 20-52 mm Hg) y 38 mm Hg (rango: 18-79 mm Hg) durante la co-administración de linezolid con pseudoefedrina o fenilpropanolamina, respectivamente.

Agentes serotoninérgicos

Dextrometorfano: Se estudió la interacción medicamentosa potencial con dextrometorfano en voluntarios saludables. Se administró dextrometorfano a los pacientes (dos dosis de 20 mg administradas cada 4 horas) con o sin linezolid. No se han observado efectos de síndrome de la serotonina (confusión, delirio, inquietud, temblores, rubor, diaforesis, hiperpirexia) en participantes normales que recibían linezolid y dextrometorfano.

13.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

Linezolid es un agente antibacteriano sintético de la clase oxazolidinonas, con utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aeróbicas Gram-positivas. El espectro in vitro de la actividad de linezolid también incluye ciertas bacterias Gram-negativas y bacterias anaeróbicas. Linezolid se une a un sitio en el ARN ribosomal 23S bacteriano de la subunidad 50S y previene la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, el cual es para la reproducción bacteriana. Los resultados de los estudios de curvas tiempo-muerte han mostrado que linezolid es bacteriostática contra enterococos y estafilococos. Se observó que linezolid era bactericida para estreptococos en la mayoría de las cepas.

Resistencia

Estudios in vitro han mostrado que las mutaciones puntuales en el ARNr 23S están relacionadas con la resistencia a linezolid. Se han publicado informes sobre *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina que ha desarrollado resistencia a linezolid durante su uso clínico. Hubo también un informe de *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina) que desarrolló resistencia a linezolid durante su uso clínico. La resistencia a linezolid en esos organismos se asoció con una mutación puntual en ARNr 23S (sustitución de timina por guanina en la posición 2576) del organismo. Organismos resistentes a la oxazolidinonas a través de mutaciones en los genes cromosómicos que codifican ARNr 23S o proteínas ribosomales (L3 y L4) tienen resistencia generalmente cruzada a linezolid. También la resistencia a linezolid en los estafilococos mediada por la enzima metiltransferasa ha sido reportada. Esta resistencia está mediada por el gen *cfr* (cloranfenicol-florfenicol) situado en un plásmido que es transferible entre estafilococos.

Interacciones con otros medicamentos antimicrobianos

Según los estudios in vitro, existe una adición o indiferencia entre linezolid y vancomicina, gentamicina, rifampina, imipenem-cilastatina, aztreonam, ampicilina o estreptomina.

Se ha demostrado que linezolid es activa contra la mayoría de aislados de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas [ver *Indicaciones y Usos (5)*].

Microorganismos Gram-positivos

Enterococcus faecium (sólo cepas resistentes a la vancomicina)

Staphylococcus aureus (incluidas las cepas resistentes a la meticilina)

Streptococcus galactiae

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes.

Los siguientes datos in vitro se encuentran disponibles, pero se desconoce su significado clínico. Más del 90% de las siguientes bacterias presentan un MIC in vitro menor o igual al punto límite susceptible a linezolid para organismos de género similares. La seguridad y la eficacia de linezolid en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estas bacterias no han sido establecidas en ensayos clínicos adecuados y bien controlados

Microorganismos Gram-positivos

Enterococcus faecalis (incluidas las cepas resistentes a la vancomicina)
Enterococcus faecium (cepas susceptibles a la vancomicina)
Staphylococcus epidermidis (incluidas las cepas resistentes a la meticilina)
Staphylococcus haemolyticus
Estreptococos del grupo viridans.

Microorganismos Gram-negativos

Pasteurella multocida.

Pruebas de Susceptibilidad

Para obtener información específica sobre los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad, y los métodos de prueba asociados y estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: <https://www.fda.gov/STIC>.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de por vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico de linezolid. No se encontró potencial mutagénico ni clastogénico en una batería de pruebas que incluyen: ensayos de mutagenicidad (reversión bacteriana de Ames y mutación de células CHO), un ensayo de síntesis de ADN no programado in vitro (UDS), un ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos y ensayo de micronúcleos de ratón in vivo.

Linezolid no afectó la fertilidad ni el rendimiento reproductivo de ratas hembras adultas. Se redujo reversiblemente la fertilidad y el rendimiento reproductivo en ratas macho adultas cuando se administran a dosis ≥ 50 mg/kg/día, con exposiciones aproximadamente iguales o mayores que el nivel de exposición humana esperado (las comparaciones de exposición se basan en ABC). Los efectos de fertilidad reversibles fueron mediados a través de la espermatogénesis alterada. Las espermátidas afectadas contenían mitocondrias anormalmente formadas y orientadas y no eran viables. Se observó hipertrofia e hiperplasia de células epiteliales en el epidídimo junto con una disminución de la fertilidad. Cambios epididimarios similares no se observaron en perros.

En ratas macho sexualmente maduras expuestas al fármaco como juveniles, se observó una fertilidad ligeramente disminuida después del tratamiento con linezolid durante la mayor parte de su periodo de desarrollo sexual (50 mg/kg/día de los días 7 a 36, y 100 mg/kg/día desde el día 37 hasta el 55 de edad), con exposiciones hasta 1.7 veces mayores que las ABC medias observadas en pacientes pediátricos de 3 meses a 11 años. La disminución de la fertilidad no se observó con periodos de tratamiento más cortos, que corresponden a la exposición intrauterina durante el periodo neonatal temprano (gestación desde el día 6 hasta el 5 postnatal), la exposición neonatal (días postnatales 5 a 21) o la exposición juvenil (días postnatales 22 a 35). Se observaron reducciones reversibles en la motilidad de los espermatozoides y la morfología de los espermatozoides alterados en ratas tratadas desde el día 22 al 35 postnatal.

14.2 Toxicología Animal y/o Farmacología

Los órganos diana de la toxicidad de linezolid fueron similares en ratas y perros jóvenes y adultos. La mielosupresión dependiente de la dosis y del tiempo, como lo demuestra la hipocelularidad de la médula ósea/hematopoyesis disminuida, disminuyó la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado, y se observaron niveles disminuidos de eritrocitos circulantes, leucocitos y plaquetas en estudios con animales. La depleción linfóide se produjo en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. En general, los hallazgos linfóides se asociaron con anorexia, pérdida de peso y supresión del aumento de peso corporal,

lo que puede haber contribuido a los efectos observados.

En ratas a las que se administró linezolid por vía oral durante 6 meses, se observó una degeneración axonal no reversible de mínima a leve de los nervios ciáticos a 80 mg/kg/día; la degeneración mínima del nervio ciático también se observó en 1 hombre a este nivel de dosis en una necropsia interina de 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica sensible de los tejidos fijados por perfusión para investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. La degeneración del nervio óptico de mínima a moderada fue evidente en 2 ratas macho después de 6 meses de dosificación, pero la relación directa con el fármaco fue equívoca debido a la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración nerviosa observada fue microscópicamente comparable a la degeneración espontánea del nervio óptico unilateral informada en ratas envejecidas y puede ser una exacerbación del cambio de fondo común.

Estos efectos se observaron a niveles de exposición que son comparables a los observados en algunos sujetos humanos. Los efectos hematopoyéticos y linfoides fueron reversibles, aunque en algunos estudios la reversión fue incompleta durante el período de recuperación.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

ZYVOX 600 mg Tabletas recubiertas

Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Agua purificada, Glicolato sódico de almidón, Estearato de magnesio, Opadry blanco YS-1-18202-A*, Cera de carnauba, Opacode rojo S-1-15-118**, Alcohol isopropílico y/o S.D. Alcohol 3A.

*Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio (E-171) (C.I. 77891), Polietilenglicol.

**Laca farmacéutica NF en DS – 35A, Agua purificada, Óxido de hierro rojo (E-172)(CI 77491), N-butyl alcohol, Propilenglicol, Hidróxido de amonio.

ZYVOX 600 mg/300mL Solución Inyectable

Citrato de sodio dihidratado, Ácido cítrico anhidro, Glucosa monohidratada (Dextrosa monohidratada), Solución de ácido clorhídrico 10%, Solución de hidróxido de sodio 10% y Agua para inyección.

15.2 Incompatibilidades

Ver sección 6.4

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Naturaleza y contenido del envase

ZYVOX 600 mg Tabletas Recubiertas

Caja de cartón con 10 tabletas recubiertas en blíster de PVC blanco/aluminio plateado

ZYVOX 600 mg/300mL Solución Inyectable

Bolsa freeflex (bolsa x 300 ML), dos tapones de látex y dos tapas compuestas de polipropileno y elastómeros termoplásticos, con sobrebolsa de aluminio.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

ZYVOX 600 mg Tabletas recubiertas

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC - Puerto Rico, USA

ZYVOX 600 mg/300mL Solución Inyectable

Fabricado por: Fresenius Kabi Norge AS - Noruega

