



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto : Linezolid tabletas recubiertas y solución inyectable

Documento de Producto Referencia No.: USPI LAB-0139-45.0

Fecha: 22 de julio de 2024

Reemplaza: 31 de julio de 2023

ZYVOX®

(Tabletas recubiertas y solución inyectable)

1 INDICACIONES Y USOS

1.1 Neumonía nosocomial

ZYVOX está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* [ver Estudios clínicos (13)].

1.2 Neumonía adquirida en la comunidad

ZYVOX está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluidos los casos con bacteremia concurrente, o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina únicamente) [ver Estudios clínicos (13)].

1.3 Infecciones complicadas de la Piel y de la Estructura de la Piel

ZYVOX está indicado para el tratamiento de 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 meticilina), *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus agalactiae*. ZYVOX no ha sido estudiado en el tratamiento de úlceras de decúbito [ver Estudios clínicos (13)].

1.4 Infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel

ZYVOX está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina solamente) o *Streptococcus pyogenes* [ver Estudios clínicos (13)].

1.5 Infecciones por *Enterococcus faecium* Resistentes a la Vancomicina

ZYVOX está indicado para el tratamiento de Infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, incluidos los casos con bacteremia concurrente [ver Estudios clínicos (13)].

1.6 Limitaciones de uso

- ZYVOX no está indicado para el tratamiento de infecciones por gramnegativos. Es fundamental que se inicie inmediatamente una terapia específica contra gramnegativos si se documenta o se sospecha un patógeno gramnegativo concomitante [ver Advertencias y precauciones (5.4)].
- La seguridad y eficacia de las formulaciones de ZYVOX administradas durante más de 28 días no se han evaluado en ensayos clínicos controlados [ver Estudios clínicos (13)].

1.7 Usos

Para 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 o prevención 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.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 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 de dosificación para 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 (1)*]

† **Neonatos menores de 7 días:** La mayoría de los neonatos pretérmino 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 subóptima. Todos los pacientes neonatos deben recibir 10 mg/kg cada 8 horas por 7 días de vida [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)* y *Farmacología Clínica (11.3)*].

‡ Dosificación oral usando ZYVOX Tabletas.

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

2.2 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. 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.

ZYVOX Solución Inyectable 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 Solución Inyectable I.V. debe administrarse en forma concomitante con otros medicamentos, cada medicamento debe ser administrado separadamente de acuerdo con la dosis y vías de administración recomendadas para cada producto. Desechar la porción no utilizada.

Si la misma línea de infusión se utiliza para administrar secuencialmente distintos medicamentos, esta debe ser enjuagada 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 otro(s) medicamento(s) administrado(s) por esa vía común.

2.3 Compatibilidades

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP, Inyección de dextrosa al 5%, USP e Inyección de Lactato de Ringer, USP.

2.4 Incompatibilidades

Incompatibilidades físicas resultaron cuando ZYVOX Solución Inyectable I.V. se combinó con los siguientes medicamentos 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.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

ZYVOX Solución Inyectable I.V.: 200 mg en 100 mL (2 mg/mL) y 600 mg en 300 mL (2 mg/mL) de linezolid de una sola dosis, bolsas de infusión de plástico listas para usar con una envoltura de aluminio.

ZYVOX Tableta de 600 mg:

Tableta recubierta, blanca, en forma de cápsula, impresa con "ZYVOX 600 mg"

Tableta recubierta, blanca, en forma de cápsula, grabada con "ZYV" en un lado y "600" en el otro

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 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 medicinal.

4.2 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.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Mielosupresión

Se ha reportado mielosupresión en pacientes que recibieron linezolid (incluidas anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia). En los casos en que se conoce el resultado, tras la discontinuación de linezolid, los parámetros hematológicos afectados aumentaron hasta llegar a los niveles de pretratamiento. La trombocitopenia se ha informado con mayor 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 monitorear semanalmente con un hemograma completo a los pacientes que reciben linezolid, particularmente a aquellos que reciben linezolid durante más de dos semanas, aquellos con mielosupresión preexistente, aquellos que tienen insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave, aquellos que reciben fármacos concomitantes que producen supresión de la médula ósea, o aquellos con infecciones crónicas que han recibido terapia con medicamentos antibacteriales previa o concomitante. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con linezolid en pacientes que desarrollen o empeoren una condición de mielosupresión [*ver Eventos Adversos (6.2)*].

5.2 Neuropatía Periférica y Óptica

Se han reportado neuropatías 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 reportado visión borrosa en algunos pacientes tratados con ZYVOX durante menos de 28 días. Neuropatías periférica y óptica también 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 reporten 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.

5.3 Síndrome Serotoninérgico

Se han presentado reportes 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, por sus siglas en inglés).

A menos que sea clínicamente apropiado y los pacientes sean observados cuidadosamente para detectar signos y/o síntomas de síndrome serotoninérgico 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: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, bupropión, buspirona, agonistas del receptor de la serotonina 5-HT₁ (triptanos), y opioides, incluyendo meperidina [*ver Interacciones medicamentosas (7) y Farmacología Clínica (11.3)*].

En algunos casos, un paciente que ya recibe un antidepresivo serotoninérgico o buspirona 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).

5.4 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 gramnegativos, una combinación de patógenos gramnegativos y grampositivos, o no

patógeno identificado al inicio, pero no fue observado en pacientes con infecciones por grampositivos 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 gramnegativos y no está indicada para el tratamiento de infecciones por gramnegativos. Es vital que se inicie una terapia específica contra gramnegativos si hay documentación o sospecha de un patógeno gramnegativo concomitante [ver *Indicaciones y Usos (1)*].

5.5 Diarrea Asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) 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 medicamentos antibacteriales.

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 con medicamentos antibacteriales en curso no dirigido a *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, complementos de proteínas, tratamiento con medicamentos antibacteriales contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según esté indicado clínicamente.

5.6 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 (7)* y *Farmacología Clínica (11.3)*].

5.7 Acidosis Láctica

Se ha informado de acidosis láctica con el uso de ZYVOX. En los casos reportados, 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 una inmediata evaluación médica.

5.8 Convulsiones

Se han reportado la ocurrencia de convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En algunos de estos casos, se reportaron antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

5.9 Rabdomiólisis

Se informaron casos de rabdomiólisis con la administración de linezolid, incluido ZYVOX [*ver Reacciones Adversas (6.2)*]. Si se observan signos o síntomas de rabdomiólisis, tales como dolor muscular, sensibilidad o debilidad, orina oscura o aumento de la creatina fosfocinasa, interrumpa el tratamiento con ZYVOX e inicie el tratamiento adecuado.

5.10 Hipoglucemia

Casos poscomercialización de hipoglucemia sintomática se han reportado 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.

5.11 Hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SSIHA)

Se han observado casos poscomercialización de hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SSIHA) en pacientes tratados con linezolid. En los casos informados, los signos y síntomas incluían confusión, somnolencia, debilidad generalizada y, en casos severos, se produjo insuficiencia respiratoria e incluso la muerte. Monitoree periódicamente los niveles séricos de sodio en los adultos mayores, en pacientes que tomen diuréticos y en otros pacientes con riesgo de sufrir hiponatremia y/o SSIHA durante el tratamiento con ZYVOX. Si se presentan signos y síntomas de hiponatremia y/o SSIHA, suspenda la administración de ZYVOX e implemente medidas de apoyo adecuadas.

5.12 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.

5.13 Información Relacionada con los Excipientes del Medicamento

Solución inyectable:

Cada mL de solución contiene 50,2 mg de glucosa. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus u otras afecciones asociadas con intolerancia a la glucosa.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Tabletas recubiertas:

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas de importancia clínica se describen en otra parte de la monografía:

- Mielosupresión [ver *Advertencias y Precauciones* (5.1)]
- Neuropatía Periférica y Óptica [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)]
- Síndrome **Serotoninérgico** [ver *Advertencias y Precauciones* (5.3)]
- Diarrea Asociada a *Clostridioides difficile* [ver *Advertencias y Precauciones* (5.5)]
- Acidosis Láctica [ver *Advertencias y Precauciones* (5.7)]
- Convulsiones [ver *Advertencias y Precauciones* (5.8)]
- Rabdomiólisis [ver *Advertencias y Precauciones* (5.9)]
- Hipoglucemia [ver *Advertencias y Precauciones* (5.10)]
- Hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SSIHA) [ver *Advertencias y Precauciones* (5.11)]

6.1 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 inscritos en 7 ensayos clínicos controlados Fase 3 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, reportada en por lo menos 1% de los pacientes adultos en estos ensayos de acuerdo con 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 reportaron 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 inscritos en 2 estudios clínicos controlados Fase 3 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 grampositivas, 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 todo tipo de causalidad, reportados 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 depuración renal.

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 sangrado 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 (5.1)*].

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

del basal para valores anormales a nivel basal.

* <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

† 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.

6.2 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:

- Anafilaxia, angioedema, trastornos ampollosos de la piel que incluyen reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés), como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y vasculitis por hipersensibilidad.
- Mielosupresión (incluida anemia, leucopenia, pancitopenia, y trombocitopenia). La trombocitopenia se ha informado con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave [ver *Advertencias y Precauciones* (5.1)]; anemia sideroblástica.
- Neuropatía periférica y neuropatía óptica que algunas veces evolucionaron hacia pérdida de la visión [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].
- Se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que reciben agentes serotoninérgicos concomitantes, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y opioides, y ZYVOX [ver *Advertencias y Precauciones* (5.3)].
- Acidosis láctica [ver *Advertencias y Precauciones* (5.7)]. 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.
- Convulsiones [ver *Advertencias y Precauciones* (5.8)].
- Rabdomiólisis [ver *Advertencias y Precauciones* (5.9)].

- Hipoglucemia, incluidos episodios sintomáticos [*ver Advertencias y Precauciones (5. 10)*].
- Hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SSIHA) [*ver Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Se reportó decoloración superficial de los dientes y la lengua con el uso de linezolid. En caso de resultados conocidos, la decoloración de los dientes se eliminó con una limpieza dental profesional (descalcificación manual).

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Inhibición de la Monoamino Oxidasa

Linezolid es un inhibidor, no selectivo y reversible de la monoamino oxidasa. [*ver Contraindicaciones (4.2) y Farmacología Clínica (11.3)*]

7.2 Agentes Serotoninérgicos y Adrenérgicos:

Linezolid tiene el potencial para interactuar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos. [*ver Advertencias y Precauciones (5.3, 5.6) y Farmacología Clínica (11.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen

Los datos disponibles de informes de casos publicados y posteriores a la comercialización con el uso de linezolid en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Cuando se administró durante la organogénesis, linezolid no causó malformaciones en ratones, ratas o conejos a niveles de exposición materna aproximadamente 6,5 veces (ratones), equivalentes a (ratas), o 0,06 veces (conejos) la exposición terapéutica clínica, según el ABC. Sin embargo, se observó letalidad embrionaria fetal en ratones a 6,5 veces la exposición humana estimada. Cuando se administraron dosis a ratas hembra durante la organogénesis hasta la lactancia, la supervivencia posnatal de las crías se redujo a dosis aproximadamente equivalentes a la exposición humana estimada basada en el ABC (ver Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos de animales

En ratones, se observaron toxicidades embrionarias fetales solo a dosis que causaron toxicidad materna (signos clínicos y reducción del aumento de peso corporal). Una dosis oral de 450 mg/kg/día administrada a partir del día de gestación (GD) 6-16 (6,5 veces la exposición humana estimada según el ABC) se correlacionó con un aumento de la muerte embrionaria posimplantacional, incluida la pérdida total de camada, la disminución del peso corporal fetal y un aumento en la incidencia de fusión del cartílago costal. No se observaron toxicidades maternas ni embriofetales a dosis de hasta 150 mg/kg/día. No se observaron malformaciones fetales.

En ratas, se observó toxicidad fetal a 15 y 50 mg/kg/día administrados por vía oral a partir de GD 6-17 (exposiciones 0,22 veces aproximadamente equivalente a la exposición humana estimada, respectivamente, según el ABC). Los efectos consistieron en una disminución del peso corporal fetal y una menor osificación de las esternebras, un hallazgo que a menudo se observa en asociación con una disminución del peso corporal fetal. No se observaron malformaciones fetales. Se observó toxicidad materna, en forma de reducción del aumento de peso corporal, a 50 mg/kg/día.

En conejos, la reducción del peso corporal fetal se produjo solo en presencia de toxicidad materna (signos clínicos, reducción de la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos) cuando se administró a una dosis oral de 15 mg/kg/día administrada a partir de GD 6-20 (0,06 veces la exposición humana estimada, basada en ABC). No se observaron malformaciones fetales.

Cuando se trató a ratas hembra con 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición humana estimada basada en el ABC) de linezolid durante el embarazo y la lactancia (GD 6 hasta el día 20 de lactancia), la supervivencia de las crías disminuyó en los días 1 a 4 posnatales. Las crías machos y hembras a los que se les permitió madurar hasta la edad reproductiva, cuando se aparearon, mostraron un aumento en la pérdida previa a la implantación.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

Linezolid está presente en la leche materna. Según los datos de los informes de casos publicados disponibles, la dosis diaria de linezolid que el lactante recibiría de la leche materna sería aproximadamente del 6% al 9% de la dosis infantil terapéutica recomendada (10 mg/kg cada 8 horas). No hay información sobre los efectos de linezolid en el lactante; sin embargo, la diarrea y los vómitos fueron las reacciones adversas más comunes informadas en los ensayos clínicos en bebés que recibieron linezolid terapéuticamente [ver Reacciones adversas (6.1)] y (ver Consideraciones clínicas). No hay información sobre los efectos de linezolid en la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de linezolid de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño que es amamantado, debido al linezolid o por la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas

Aconseje a las mujeres que amamantan que vigilen a los bebés amamantados para detectar diarrea y vómitos.

8.3 Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Infertilidad

Hombres

Según los resultados de los estudios en ratas, ZYVOX puede afectar de manera reversible la fertilidad en pacientes varones [ver Toxicología no clínica (12.1)].

8.4 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 grampositivos en pacientes pediátricos con edades que oscilaron entre el nacimiento hasta los 11 años [ver *Indicaciones y Usos (1)*, *Farmacología Clínica (11.3)* y *Estudios clínicos (13)*]:

- 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 [ver *Estudios clínicos (13)*].

- 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, la depuración basada 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, la depuración de linezolid es a menudo más baja 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* (2.1) y *Farmacología Clínica* (11.3)].

En la experiencia clínica limitada, 5 de 6 (83%) pacientes pediátricos con infecciones debidas a patógenos grampositivos con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC, por sus siglas en inglés) 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 aquéllos 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* (11.3), *Dosis y Administración* (2)].

8.5 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.

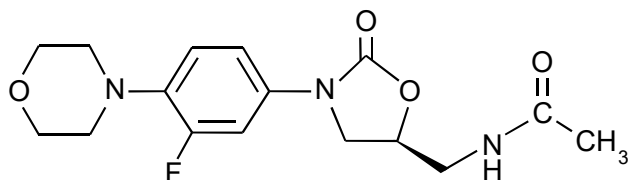
9 SOBREDOSIS

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.

10 DESCRIPCIÓN

ZYVOX Solución Inyectable I.V. y ZYVOX Tabletas contienen linezolid, que es un agente antibacteriano sintético de la clase oxazolidinona. El nombre químico de linezolid es (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4-morfolinil) fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

La fórmula empírica es C₁₆H₂₀FN₃O₄. Su peso molecular es 337,35, y su estructura química se representa a continuación:



ZYVOX Solución Inyectable I.V. se suministra como una solución isotónica estéril lista para usar en infusión intravenosa. Cada mL contiene 2 mg de linezolid.

ZYVOX Tableta para administración oral contiene 600 mg de linezolid como una tableta recubierta.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos. Código ATC: J01XX08.

11.1 Mecanismo de Acción

ZYVOX es un medicamento antibacteriano [ver *Microbiología (11.4)*].

11.2 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 un 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.

11.3 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 _{máx} mcg/mL	C _{mín} mcg/mL	T _{máx} hrs	ABC* mcg•h/m	t _{1/2} hrs	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)

* ABC para dosis única = $ABC_{0-\infty}$; para dosis múltiple = $ABC_{0-\tau}$

† 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.

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

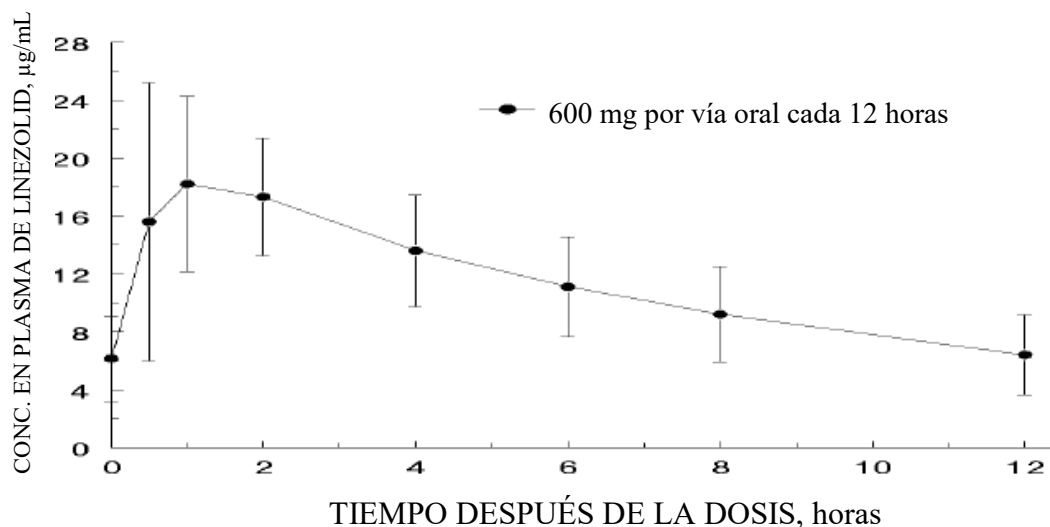


Figura 1. Concentraciones en Plasma de Linezolid en Adultos en Estado Estable Después de la Dosificación Oral Cada 12 Horas (Media \pm Desviación Estándar, n=16)

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 $C_{\text{máx}}$ 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 del volumen de distribución de linezolid 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 la proporción de la concentración de linezolid 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 aminoetoxiacético (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 $C_{\text{máx}}$ 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 pretérmino 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* (2)].

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 Mín, Máx])

Grupo de edad	$C_{\text{máx}}$ mcg/mL	V_{ss} L/kg	ABC* mcg•h/mL	$t_{1/2}$ h	CL mL/min/kg
Pacientes neonatos Pretérmino** <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 “pretérmino” como <34 semanas de edad gestacional. (Nota: sólo un paciente enrolado era pretérmino 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.

$C_{\text{máx}}$ = 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 del fármaco 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 enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) 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.

Medicamentos antibacteriales

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 coadministración de rifampicina con linezolid resultó en una disminución del 21% en la $C_{\text{máx}}$ 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 [ver *Información de Asesoría para el Paciente (14)*].

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, por sus siglas en inglés) cuando se administra linezolid a participantes normotensos saludables [ver *Advertencias y Precauciones (5.6) e Interacciones Medicamentosas (7)*]. 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 cardíaca 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 cardíaca 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 solo = 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 coadministración 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.

11.4 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 grampositivas. El espectro *in vitro* de la actividad de linezolid también incluye ciertas bacterias gramnegativas 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. Existen reportes de *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina) desarrollando 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 (I)*].

Microorganismos grampositivos

Enterococcus faecium (sólo cepas resistentes a la vancomicina)
Staphylococcus aureus (incluidas las cepas resistentes a la meticilina)
Streptococcus agalactiae
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 grampositivos

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 gramnegativos

Pasteurella multocida.

Prueba de susceptibilidad

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

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 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 hembra adultas administrando dosis orales de hasta 100 mg/ kg/ día durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación.. 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 período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día de los días 7 a 36 de edad, 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 períodos de tratamiento más cortos, que corresponden a la exposición intrauterina durante el período 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.

12.2 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 reportada 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.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Adultos

Neumonía Nosocomial

Los pacientes adultos con neumonía nosocomial documentada clínica y radiológicamente se inscribieron en un ensayo doble ciego, multicéntrico con asignación aleatoria. Los pacientes recibieron tratamiento durante 7 a 21 días. Un grupo se trató con ZYVOX Solución Inyectable I.V. de 600 mg cada 12 horas, y el otro grupo se trató con vancomicina 1 g cada 12 horas por vía intravenosa. Ambos grupos se trataron en forma simultánea con aztreonam (1 g a 2 g cada 8 horas por vía intravenosa), la administración podía continuar según la indicación clínica. En el estudio se inscribieron 203 pacientes tratados con linezolid y 193 tratados con vancomicina. Se consideraron clínicamente evaluables a 122 pacientes tratados con linezolid (60%) y a 103 pacientes tratados con vancomicina (53%). Las tasas de curación en los pacientes clínicamente evaluables fueron de 57% para los pacientes con linezolid y de 60% para los pacientes con vancomicina. Las tasas de curación en los pacientes clínicamente evaluables con neumonía asociada con el respirador fueron de 47% para los pacientes con linezolid y de 40% para los pacientes con vancomicina. Un análisis con intención de tratar modificada (IDTm) con 94 pacientes tratados con linezolid y 83 pacientes tratados con vancomicina incluyó a sujetos que tenían un patógeno aislado antes del tratamiento. Las tasas de curación en los análisis con IDTm fueron de 57% para los pacientes con linezolid y de 46% para los pacientes con vancomicina. Las tasas de curación por patógeno para los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Tasas de Curación durante la Visita de Evaluación del Tratamiento para los Pacientes Adultos Microbiológicamente Evaluables con Neumonía Nosocomial

Patógeno	Curados	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomicina n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	23/38 (61)	14/23 (61)
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	13/22 (59)	7/10 (70)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/9 (100)	9/10 (90)

Infecciones Complicadas en la Piel y en la Estructura de la Piel

Todos los pacientes adultos con infecciones complicadas en la piel y en la estructura de la piel clínicamente documentadas se inscribieron en un ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y con doble simulación que comparó los medicamentos del estudio administrados por vía intravenosa seguidos de medicamentos por vía oral, durante un total de 10 a 21 días de tratamiento. Un grupo de pacientes se trató con ZYVOX Solución Inyectable I.V. de 600 mg cada 12 horas seguida de ZYVOX 600 mg Tabletas cada 12 horas; el otro grupo se trató con oxacilina 2 g cada 6 horas por vía intravenosa seguida de dicloxacilina 500 mg cada 6 horas por vía oral. Según la indicación clínica, los pacientes podían tratarse con aztreonam en forma simultánea. En el estudio se inscribieron 400 pacientes tratados con linezolid y 419 tratados con oxacilina. Se consideraron clínicamente evaluables a 245 pacientes tratados con linezolid (61%) y a 242 pacientes tratados con oxacilina (58%). Las tasas de curación en los pacientes clínicamente evaluables fueron de 90% para los pacientes con linezolid y de 85% para los pacientes con oxacilina. Un análisis con intención de tratar modificada (IDTm) con 316 pacientes tratados con linezolid y 313 pacientes tratados con oxacilina incluyó a sujetos que reunieron todos los criterios para el ingreso al estudio. Las tasas de curación en los análisis con IDTm fueron de 86% para los pacientes con linezolid y de 82% para los pacientes con oxacilina. Las tasas de curación por patógeno para los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Tasas de Curación durante la Visita de Evaluación del Tratamiento para los Pacientes Adultos Microbiológicamente Evaluables con Infecciones Complicadas en la Piel y en la Estructura de la Piel

Patógeno	Curados	
	ZYVOX n/N (%)	Oxacilina/Dicloxacilina n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	73/83 (88)	72/84 (86)
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	2/3 (67)	0/0 (-)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/6 (100)	3/6 (50)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	18/26 (69)	21/28 (75)

Un estudio diferente proporcionó experiencia adicional con la administración de ZYVOX para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA, por sus siglas

en inglés). Se trató de un ensayo abierto con asignación al azar en pacientes adultos hospitalizados con sospecha de infección por MRSA o con infección confirmada.

Un grupo de pacientes se trató con ZYVOX Solución Inyectable I.V. de 600 mg cada 12 horas seguidos de ZYVOX 600 mg Tabletas cada 12 horas. El otro grupo de pacientes recibió vancomicina 1 g cada 12 horas por vía intravenosa. Ambos grupos se trataron durante 7 a 28 días y, si tenían indicación clínica, podían ser tratados en forma concomitante con aztreonam o gentamicina. Las tasas de curación en los pacientes microbiológicamente evaluables con infección de la piel por MRSA e infección de la estructura de la piel fueron de 26/33 (79%) para los pacientes con linezolid y de 24/33 (73%) para los pacientes con vancomicina.

Infecciones del Pie Diabético

Todos los pacientes adultos diabéticos con infecciones complicadas en la piel y en la estructura de la piel clínicamente documentadas (“infecciones del pie diabético”) se inscribieron en un ensayo abierto, doble ciego, multicéntrico, con asignación aleatoria (proporción 2:1) que comparó los medicamentos del estudio administrados por vía intravenosa u oral, durante un total de 14 a 28 días de tratamiento. Un grupo de pacientes se trató con ZYVOX 600 mg cada 12 horas por vía intravenosa u oral; el otro grupo se trató con ampicilina/sulbactam 1,5 g a 3 g por vía intravenosa o amoxicilina/clavulanato 500 mg a 875 mg cada 8 a 12 horas por vía oral. En los países donde no se comercializa ampicilina/sulbactam, se administró amoxicilina/clavulanato 500 mg a 2 g cada 6 horas como régimen intravenoso. Los pacientes del grupo de comparación también podían tratarse con vancomicina 1 g cada 12 horas por vía intravenosa, si se aisló MRSA de una infección en el pie. A los pacientes de ambos grupos de tratamiento en quienes se aisló bacilos gramnegativos del lugar de la infección también se les podía administrar aztreonam 1 g a 2 g cada 8 a 12 horas por vía intravenosa. Todos los pacientes eran aptos para recibir tratamiento con métodos terapéuticos adyuvantes, como desbridamiento y reducción de la carga, como suele requerirse en el tratamiento de las infecciones del pie diabético, y la mayoría de los pacientes reciben estos tratamientos. En la población del estudio con intención de tratar (IDT) hubo 241 pacientes tratados con linezolid y 120 pacientes con tratamiento de comparación. Se consideraron clínicamente evaluables a 212 pacientes tratados con linezolid (86%) y a 105 pacientes con tratamiento de comparación (85%). En la población con IDT, las tasas de curación fueron de 68,5% (165/241) en los pacientes tratados con linezolid y de 64% (77/120) en los pacientes que recibieron el tratamiento de comparación, mientras que los que tuvieron resultados faltantes o indeterminados se consideraron fracasos. Las tasas de curación en los pacientes clínicamente evaluables (con exclusión de los que tuvieron resultados faltantes o indeterminados) fueron de 83% (159/192) y 73% (74/101) en los pacientes tratados con linezolid y con tratamiento de comparación, respectivamente. Un análisis post hoc fundamental se centró en 121 pacientes que se trataron con linezolid y 60 con tratamiento de comparación a quienes se les aisló un patógeno grampositivo del lugar de la infección o de la sangre, que tuvieron menos indicios de osteomielitis subyacente en relación con la población de estudio general y a quienes no se les administró antimicrobianos prohibidos. Según dicho análisis, las tasas de curación fueron de 71% (86/121) en los pacientes tratados con linezolid y de 63% (38/60) en los pacientes que recibieron tratamiento de comparación. Ninguno de los análisis anteriores se ajustó para el uso de terapias adyuvantes. Las tasas de curación por patógeno para los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14. Tasas de Curación durante la Visita de Evaluación del Tratamiento para los Pacientes Adultos Microbiológicamente Evaluables con Infecciones del Pie Diabético

Patógeno	Curados	
	ZYVOX n/N (%)	Comparador n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	49/63 (78)	20/29 (69)
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	12/17 (71)	2/3 (67)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	25/29 (86)	9/16 (56)

Infecciones por Enterococos Resistentes a Vancomicina

Los pacientes adultos con sospecha de infección enterocócica resistente a vancomicina o con infección confirmada se inscribieron en un ensayo doble ciego, multicéntrico y con asignación al azar que comparó una dosis alta de ZYVOX (600 mg) con una dosis baja de ZYVOX (200 mg) administradas cada 12 horas, ya sea por vía intravenosa (IV) u oral durante 7 a 28 días. Los pacientes podían tratarse con aztreonam o aminoglucósidos en forma simultánea. Se asignaron al azar a 79 pacientes a la dosis alta de linezolid y 66 pacientes a la dosis baja de linezolid. La población con intención de tratar (IDT) con infección confirmada por enterococos resistentes a la vancomicina en el momento inicial fue de 65 pacientes en el grupo de dosis alta y de 52 pacientes en el grupo de dosis baja.

Las tasas de curación para la población con IDT con infección enterocócica confirmada resistente a vancomicina en el periodo inicial se presentan en la Tabla 15 en función del origen de la infección. Estas tasas de curación no incluyen a los pacientes con resultados faltantes o indeterminados. La tasa de curación fue mayor en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis baja, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en el nivel de 0,05.

Tabla 15. Tasas de Curación durante la Visita de Evaluación del Tratamiento para los Pacientes Adultos con IDT con Infecciones Confirmadas Resistentes a Vancomicina en el Periodo Inicial

Origen de la Infección	Curados	
	ZYVOX 600 mg cada 12 horas n/N (%)	ZYVOX 200 mg cada 12 horas n/N (%)
Cualquier lugar	39/58 (67)	24/46 (52)
Cualquier lugar con bacteriemia relacionada	10/17 (59)	4/14 (29)
Bacteriemia de origen desconocido	5/10 (50)	2/7 (29)
Piel y estructura de la piel	9/13 (69)	5/5 (100)
Vías urinarias	12/19 (63)	12/20 (60)
Neumonía	2/3 (67)	0/1 (0)
Otros *	11/13 (85)	5/13 (39)

* Incluye las causas de infección como absceso hepático, septicemia biliar, vesícula biliar necrótica, absceso pericólico, pancreatitis e infección relacionada con el catéter.

13.2 Pacientes Pediátricos

Infecciones Debidas a Bacterias grampositivas

Un estudio de seguridad y de eficacia proporcionó experiencia sobre la administración de ZYVOX en pacientes pediátricos para el tratamiento de neumonía nosocomial, infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, y otras infecciones causadas por patógenos bacterianos grampositivos, como el *Staphylococcus aureus* vulnerable y resistente a la meticilina y el *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VRE, por sus siglas en inglés). Los pacientes pediátricos con edades que iban del nacimiento hasta los 11 años con infecciones provocadas por la sospecha o confirmación de bacterias grampositivas se inscribieron en un ensayo abierto aleatorizado y controlado por tratamiento de comparación. Un grupo de pacientes se trató con ZYVOX Solución Inyectable I.V. 10 mg/kg cada 8 horas seguida de ZYVOX 10 mg/kg para Suspensión Oral cada 8 horas. Un segundo grupo se trató con vancomicina 10 mg/kg a 15 mg/kg por vía intravenosa cada 6 a 24 horas, según la edad y la depuración renal. Los pacientes con infecciones por VRE confirmadas se transfirieron a un tercer grupo del estudio y se les administró ZYVOX 10 mg/kg cada 8 hora, por vía intravenosa y/u oral. Todos los pacientes se trataron durante un total de 10 a 28 días y, si estaba clínicamente indicado, podían ser tratados en forma concomitante con medicamentos antibacteriales contra gramnegativos. En la población con intención de tratar (IDT), hubo 206 pacientes asignados al azar para recibir linezolid y 102 pacientes asignados al azar a vancomicina. Las tasas de curación para los pacientes con IDT, IDTm y clínicamente evaluables se presentan en la Tabla 16. Una vez que el estudio se completó, se inscribieron 13 pacientes adicionales de edades que oscilaron entre 4 días y 16 años en una extensión abierta del grupo de VRE del estudio. La Tabla 17 provee las tasas de curación clínica por patógeno para los pacientes microbiológicamente evaluables, incluidos los pacientes microbiológicamente evaluables con *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina de la extensión de este estudio.

Tabla 16. Tasas de Curación durante la Visita de Evaluación del Tratamiento para los Pacientes Pediátricos Clínicamente Evaluables, con Intención de Tratar y con Intención de Tratar Modificada, para la Población General y por Diagnóstico Inicial Seleccionado

Población	IDT		IDTm*		Clínicamente Evaluable	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	ZYVOX n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	ZYVOX n/N (%)	Vancomicina n/N (%)
Cualquier diagnóstico	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
Infecciones complicadas en la piel y en la estructura de la piel	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
Neumonía nosocomial	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)

*IDTm= pacientes con IDT con un patógeno grampositivo aislado en el periodo inicial.

Tabla 17. Tasas de Curación durante la Visita de Evaluación del Tratamiento para los Pacientes Pediátricos Microbiológicamente Evaluables con Infecciones Debidas a Patógenos grampositivos

Patógeno	Microbiológicamente Evaluable	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomicina n/N (%)
<i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina	6/8 (75)*	0/0 (-)
<i>Staphylococcus aureus</i>	36/38 (95)	23/24 (96)
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	16/17 (94)	9/9 (100)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2/2 (100)	1/2 (50)

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

14 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

Instrucciones de administración importantes

Informe a los pacientes que ZYVOX puede tomarse con o sin alimentos.

Neuropatía periférica y óptica

Aconseje a los pacientes que informen a su médico si experimentan cambios en la visión mientras toman ZYVOX [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

Síndrome serotoninérgico

Aconseje a los pacientes que informen a su médico si toman agentes serotoninérgicos, incluyendo inhibidores de la recaptación de serotonina u otros antidepresivos y opioides [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Interacciones potenciales que producen elevación de la presión arterial

- Aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de hipertensión.
- Aconsejar a los pacientes que eviten grandes cantidades de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina, mientras se administre ZYVOX. Las comidas con alto contenido de tiramina incluyen las que puedan haber sido sometidas a cambios proteicos mediante maduración, fermentación, encurtido, o ahumado con el fin de mejorar el sabor, como quesos madurados, carnes fermentadas o secadas al aire, chucrut, salsa de soja, cervezas de barril y vinos tintos. El contenido de tiramina de cualquier alimento rico en proteína se puede incrementar si se almacena por periodos prolongados o no se refrigera de forma adecuada.
- Aconseje a los pacientes que informen a su médico si toman medicamentos que contienen pseudoefedrina HCl o fenilpropanolamina HCl, como remedios para el resfriado y descongestionantes [ver Advertencias y precauciones (5.6)].

Acidosis láctica

Aconseje a los pacientes que informen a su médico si experimentan episodios repetidos de náuseas o vómitos mientras reciben ZYVOX [ver Advertencias y precauciones (5.7)].

Convulsiones

Aconseje a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de ataques o convulsiones [ver Advertencias y precauciones (5.8)].

Rabdomiólisis

Aconseje a los pacientes que informen a su médico si presentan signos y síntomas de rabdomiólisis, incluidos dolor muscular, sensibilidad o debilidad y orina oscura [ver Advertencias y precauciones (5.9)].

Hipoglucemia

Aconseje a los pacientes que informen a su médico si tienen diabetes mellitus. Pueden ocurrir reacciones hipoglucémicas, como diaforesis y temblor, junto con mediciones bajas de glucosa en sangre cuando se trata con linezolid. Si ocurren tales reacciones, los pacientes deben comunicarse con un médico u otro profesional de la salud para recibir el tratamiento adecuado [ver Advertencias y precauciones (5.10)].

Hiponatremia y/o SSIHA

Aconseje a los pacientes en riesgo de hiponatremia que informen a su médico si presentan signos y síntomas de hiponatremia y/o SSIHA, incluidos confusión, somnolencia, debilidad generalizada y dificultad respiratoria [ver Advertencias y precauciones (5.11)].

Resistencia antibacteriana

Se debe advertir a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluido ZYVOX, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No tratan las infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe ZYVOX para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común que se sientan mejor al principio del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente según las indicaciones. Saltarse dosis o no completar el ciclo completo de la terapia puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables por ZYVOX u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

Diarrea

La diarrea es un problema común causado por los medicamentos antibacterianos, que generalmente termina cuando se suspende el medicamento antibacteriano. A veces, después de comenzar el tratamiento con medicamentos antibacterianos, los pacientes pueden presentar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin calambres de estómago y fiebre) incluso dos o más meses después de haber tomado la última dosis del medicamento antibacteriano. Si esto ocurre, los pacientes deben comunicarse con su médico lo antes posible [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

Infertilidad

Informe a los pacientes varones que ZYVOX puede afectar la fertilidad de forma reversible [ver Uso en poblaciones específicas (8.3)].

15 ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

15.1 Condiciones Especiales para el Almacenamiento

- Tabletas recubiertas: Consérvese a una temperatura inferior a 30°C.
- Solución inyectable: Consérvese a una temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz. No refrigerar.

16 REFERENCIAS

USPI LAB-0139-31.0; Revised February 2018
USPI LAB-0139-32.0; Revised July 2018
USPI-LAB-0139-35.0; Revised August 2020
USPI-LAB-0139-36.0; Revised October 2020
USPI-LAB-0139-38.0; Revised April 2021
USPI-LAB-0139-41.0; Revised November 2021
USPI-LAB-0139-43.0; Revised July 2023
USPI-LAB-0139-45.0; Revised July 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA): <https://www.fda.gov/default.htm>