

## INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA ZYVOXAM

### 1. Nombre comercial

Zyvoxam®

### 2. Nombre genérico

linezolid

### 3. Forma farmacéutica y formulación

Suspensión:

Hecha la mezcla cada 100 ml contienen:

Linezolid	2 g
Vehículo c.b.p.	100 ml

### 4. Indicación (es) terapéutica (s)

Zyvoxam® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, incluyendo casos con bacteremia concurrente, cuando se sospecha o se sabe que son causadas por cepas susceptibles de microorganismos Gram positivos anaerobios o aerobios.

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones de piel y tejido blando
- Infecciones por enterococos, incluyendo las causadas por *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina.

### 5. Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

#### Propiedades Farmacodinámicas

Linezolid es un agente antibacteriano sintético el cual pertenece a una nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas, con una actividad in vitro contra bacterias Gram positivo aerobias, ciertas bacterias Gram negativo y microorganismos anaeróbios. Su selectividad inhibe la síntesis de proteínas

bacteriana vía un mecanismo único de acción. Linezolid se enlaza a los sitios en el ribosoma bacteriano y evita o impide la formación de un complejo de iniciación 70S funcional el cual es un componente esencial en el proceso de translación.

El efecto post antibiótico in vitro (PAE) de linezolid para el *Staphylococcus aureus* fue de aproximadamente 2 horas. Cuando se midió en modelos animales, el PAE in vivo fue de 3.6 a 3.6 horas para el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. En estudios en animales, el parámetro farmacocinético clave para la eficacia fue el tiempo que los niveles en plasma de la linezolid excede la concentración inhibitoria mínima (MIC) del organismo infectante.

Linezolid fue eficaz cuando los niveles en plasma excedieron el MIC del organismo infectante para un mínimo de 40% del intervalo de dosis.

Los siguientes puntos de ruptura de MIC separan los aislados susceptibles de los no susceptibles:

Patógeno	Criterio* Interpretativo de Susceptibilidad					
	MIC en micro - organismos/ml (mm)			Difusión en disco (diámetro de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus species</i>	≤4	----	----	≥21	----	----
<i>Staphylococcus species</i>	≤4	----	----	≥21	----	----
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤4	----	----	≥24	----	----
<i>Streptococcus species diferente a S. pneumoniae</i>	≤4	----	----	≥20	----	----
* La ausencia común de datos sobre las cepas resistentes evita definir alguna categoría diferente a "susceptible". Las cepas que producen resultados MIC sugerentes de una categoría "no susceptible" deben ser sometidas a referencia de laboratorio para mas pruebas.						

Los estudios usados para definir los puntos de ruptura de arriba fueron métodos estándar NCCLS (Comité Nacional para Estándar de Laboratorio Clínico) de microdilución y difusión en agar.

Susceptibilidad: El predominio de resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es deseable la información local sobre resistencia, particularmente cuando se trata infecciones severas. Por consiguiente, la siguiente información da solamente una guía aproximada sobre

las probabilidades de si serán microorganismos susceptibles a linezolid o no. En adición, solo los microorganismos relevantes a las indicaciones clínicas dadas son presentados aquí.

Donde los patrones de resistencia para especies particulares son conocidos que varían dentro de la Unión Europea (EU) esto también es mostrado abajo:

<b>Categoría</b>	<b>Rango europeo de resistencia adquirida SOLO cuando esta es conocida que varía dentro de la UE.</b>
------------------	---

<p><u>Organismos Susceptibles</u> <b>Aerobios Gram positivos</b> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> (incluyendo cepas resistentes a glicopéptidos) * <i>Enterococcus faecium</i> (incluyendo cepas resistentes a glicopéptidos) * <i>Enterococcus casseliflavus</i> <i>Enterococcus gallinarum</i> <i>Listeria monocitogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo cepas resistentes a meticilina) * <i>Staphylococcus aureus</i> (cepas de glicopéptidos intermedios) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (incluyendo cepas resistentes a meticilina) * <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluyendo cepas resistentes e intermedias a la penicilina) * <i>Streptococcus pyrogenes</i> * <i>Streptococci del grupo Viridans</i> <i>Streptococci grupo C</i> <i>Streptococci grupo G</i></p> <p><b>Aerobios Gram negativo:</b> <i>Pasteurella canis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><b>Anaerobios Gram positivo:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i></p> <p><b>Anaerobios Gram negativo:</b> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella species</i></p> <p><b>Otros</b> <i>Chlamydia pneumoniae</i></p>	
<p><u>Organismos Susceptibles intermedios</u> <i>Legionella species</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Mycoplasma species</i></p>	

<b>Organismos Resistentes</b> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria species</i> <i>Pseudomona species</i>	
* La eficacia clínica ha sido demostrada para aislados susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas.	

Resistencia: El mecanismo de acción de linezolid difiere del de otras clases de antibióticos (es decir, los aminoglucósidos, beta-lactamas, antagonistas del ácido fólico, glicopeptidos, lincosamidas, quinolonas, rifamicinaas, estreptograminas, tetraciclinas y cloramfenicol).

Por lo tanto, no hay una resistencia cruzada entre linezolid y esta clase de fármacos.

Linezolid es activo contra los patógenos que son susceptibles o resistentes a tales antibióticos.

Los estudios in vitro han mostrado que la resistencia a linezolid se desarrolla lentamente vía mutaciones en etapas múltiples en el RNA ribosomal 23S y ocurre en frecuencias menores que  $1 \times 10^{-9}$  a  $1 \times 10^{-11}$

Propiedades Farmacocinéticas:

Zyvoxam® principalmente contiene linezolid el cual es biológicamente activo y es metabolizado a los derivados de la forma inactiva. La solubilidad acuosa de linezolid es de aproximadamente 3 mg/ml y es independiente del pH entre 3 y 9.

Los parámetros medios farmacocinéticos (desviación estándar) de linezolid seguido a una dosificación única y múltiple (es decir, la administración dos veces por día a un estado estable) IV y oral son dados en la siguiente tabla:

<b>Voluntarios Adultos Sanos</b>						
<b>Régimen de dosificación de linezolid</b>	<b>C max mcg/ml (SD)</b>	<b>C min. mcg/ml (SD)</b>	<b>T max horas (SD)</b>	<b>AUC* mcg.h/ ml (SD)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> horas (SD)</b>	<b>CL ml/mi n (SD)</b>
<b>600 mg Solución para infusión ‡</b>						
dosis única	12.90 (1.60)		0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
dosis ofrecida	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
<b>400 mg</b>						

<b>Tableta recubierta</b>						
dosis única †	8.10 (1.83)	—	1.52 (1.01)	55.10 (25.00)	5.20 (1.50)	146 (67)
dosis ofrecida	11.00 (4.37)	3.08 (2.25)	1.12 (0.47)	73.40 (33.50)	4.69 (1.70)	110 (49)
<b>600 mg Tableta recubierta</b>						
dosis única	12.70 (3.96)	—	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
dosis ofrecida	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.60)	80 (29)
<b>600 mg Suspensión oral</b>						
dosis única	11.00 (2.76)	—	0.97 (0.88)	80.80 (35.10)	4.60 (1.71)	141 (45)
<p>*AUC para dosis única = <math>AUC_{0-\infty}</math> Cmin = Concentración mínima en plasma            *AUC para dosis múltiple = <math>AUC_{0-t}</math> Tmax = Tiempo a la Cmax            ‡ Datos normalizados de dosis de 625 mg AUC = Área bajo la curva            ‡ Datos normalizados de dosis de 375 mg concentración - tiempo            Cmax = Concentración máxima en plasma T½ = Vida media de eliminación            CL = Aclaramiento sistémico.</p>						

Como puede verse en la tabla anterior, los valores de Cmin promedio alcanzados usando el régimen de dosificación de dos veces al día de 600 mg aproxima ala MIC 90 más alta (4 microgramos /ml) para al menos los organismos susceptibles.

**Absorción:**

Después de la administración oral Linezolid es rápidamente absorbido. Las concentraciones máximas en plasma son alcanzadas dentro de las 2 horas de la dosificación y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 100%. La absorción de la suspensión oral es similar a la alcanzada con las tabletas con recubierta entérica. No es afectada por la comida. Las condiciones de estado estable son alcanzadas para el segundo y tercer día de dosificación.

**Distribución:**

Linezolid es rápidamente distribuido a los tejidos bien perfundidos. Su volumen de distribución en el estado estable promedia en cerca de 40 - 50 litros en adultos sanos y aproxima al volumen total de agua corporal. El enlace a las proteínas del plasma es de cerca de 31% y no depende de la concentración.

Las concentraciones de linezolid han sido determinadas en varios fluidos de un número limitado de sujetos en estudios con voluntarios seguido a la dosificación múltiple. La proporción de linezolid en saliva y en sudor referente al plasma fue de 1.2:1.0 y 0.55:1.0, respectivamente. La proporción para el fluido del revestimiento epitelial y células alveolares de los pulmones fue de 4.5:1.0 y 0.15:1.0, cuando se midieron las C<sub>max</sub> en estado estable, respectivamente. En pequeños estudios de sujetos con desviaciones ventriculares - peritoneales y esencialmente meninges no inflamadas, la proporción de linezolid en el fluido cerebroespinal respecto al plasma en la C<sub>max</sub> fue de 0.7:1.0 después de una dosificación múltiple de linezolid.

#### Metabolismo:

Linezolid no es detectable metabolizada por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) *in vitro* y no inhibe la actividad de las isoformas humanas CYP significantes clínicamente (1A2, 2C9, 2D6, 2E1,3A4). Linezolid no induce significativamente las principales isoenzimas del citocromo P450 en las ratas y no induce el CYP2C9 humano. La oxidación metabólica de los anillos de morfolina resulta principalmente en dos metabolitos carboxílicos con anillos abiertos inactivos y es formado por un proceso no enzimático. El metabolito (B) ácido amino etoxi acético es menos abundante. Han sido caracterizados otros metabolitos menores inactivos.

#### Eliminación:

Bajo las condiciones estado estable, linezolid se excreta principalmente como metabolito A (40%), un fármaco emparentado (30.35%) y metabolito B (10%) en la orina. Virtualmente no se ha encontrado un fármaco emparentado en las heces mientras que aproximadamente el 6% y 3% de cada dosis aparecen como metabolitos A y B. Los promedios de vida media de eliminación es de cerca de 5 - 7 horas.

No se cuenta con aclaramiento renal para aproximadamente 65% del aclaramiento total de linezolid. En un grado pequeño de no linealidad en el aclaramiento es observado con el incremento de las dosis de linezolid. Esto parece ser debido a un bajo o nulo aclaramiento renal en las concentraciones de linezolid más altas. Sin embargo, la diferencia en aclaramiento es pequeña y no es reflejada en la vida media de eliminación aparente.

#### Poblaciones Especiales:

El aclaramiento de linezolid (basado en Kg de peso corporal) es mayor en pacientes pediátricos y disminuye con la edad hasta valores observados aproximados a aquellos administrados en adultos (ver la tabla siguiente). Por consiguiente, las concentraciones alcanzadas en plasma seguido a una dosis única IV de 10 mg/kg de linezolid en pacientes de edades entre 1 y 16 años y de 625 mg de linezolid en sujetos adultos fueron casi idénticas para la primera hora después de la dosificación. Sin embargo, después de este tiempo, las concentraciones obtenidas en pacientes jóvenes fueron menores que en los

adultos. La farmacocinética en niños menores de 3 meses de edad no ha sido establecida.

<b>Régimen de dosificación de linezolid</b>	<b>C max mcg/ml (SD)</b>	<b>T max horas (SD)</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub> mcg.h/ml (SD)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> Horas (SD)</b>	<b>CL ml/min (SD)</b>	<b>CL ml/min (SD)</b>
<b>10 mg/kg. Solución para infusión</b>  dosis única en pacientes de 1 a 16 años (n = 14)	15.3 (4.7)	0.5	44.0 (17.0)	2.7 (0.9)	130 (80)	4.3 (1.8)
<b>600 mg Solución para infusión</b> ‡ dosis única en adultos (n = 6)	12.90 (1.60)	0.50 (0.10)	80.20 (33.309)	4.40 (2.40)	138 (39)	1.7 (0.5)
‡ Datos normalizados de dosis de 625 mg    AUC = Area bajo la curva concentración Cmax = Concentración máxima en plasma                      - tiempo Tmax = Tiempo a la Cmax                      T <sub>1/2</sub> = Vida media de eliminación CL = Aclaramiento sistémico.						

La farmacocinética de linezolid no se altera significativamente en los pacientes ancianos de edades mayores a 65 años.

Algunos de los parámetros farmacocinéticos de linezolid difiere en sujetos femeninos. La mujer tiene un volumen de distribución ligeramente menor que los hombres y el promedio a aclaramiento es reducido aproximadamente un 20% cuando es corregido por peso corporal. Las concentraciones en plasma son algo mayores en las mujeres y esto puede ser atribuido en parte, a las diferencias de peso corporal. Sin embargo, porque la vida media promedio de linezolid no es significativamente diferente en hombres y mujeres, las concentraciones en plasma en mujeres no son esperadas con aumentos substanciales sobre aquellos conocidos que son bien tolerados y, por lo tanto, los ajustes de la dosis no son requeridos.

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media, moderada o severa, puesto que el aclaramiento es independiente del aclaramiento de creatinina. Sin embargo, aproximadamente un 30% de la dosis es retirado durante las 3 horas de hemodiálisis (comenzando 3 horas después de la administración), linezolid debe ser dada después de la diálisis en pacientes que reciben tal tratamiento.



Los estudios farmacocinéticos de linezolid no son alterados en pacientes con insuficiencia hepática media a moderada. El ajuste de la dosis en tales pacientes es, por consiguiente, no requerida. Los estudios farmacocinéticos de linezolid en pacientes con insuficiencia hepática severa no han sido evaluados. Sin embargo, ya que linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, el daño de la función hepática no se esperaría que alterara significativamente su metabolismo.

## **6. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al linezolid a cualquiera de los componentes de la fórmula.

## **7. Precauciones generales**

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibióticos, incluyendo linezolid, y puede variar en severidad desde leve hasta poner en peligro la vida.

En algunos pacientes tratados con linezolid se ha reportado trombocitopenia reversible que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Se debe considerar el monitoreo de las cuentas plaquetarias en los pacientes que tienen trombocitopenia preexistente, que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir la cuenta o función plaquetaria, o que reciben linezolid durante más de 2 semanas.

Contiene 47.9% de azúcar hecha la mezcla y aspartamo.

## **8. Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia**

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con linezolid no mostraron evidencias de efectos teratogénicos. Solamente se observó toxicidad fetal leve en ratones con dosis maternalmente tóxicas. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó como una disminución de los pesos fetales corporales y dosificación reducida de los segmentos del esternón (frecuentemente vista en asociación con pesos corporales disminuidos). En las ratas ocurre supervivencia disminuida de las crías y retrasos leves de la maduración. Cuando se aparearon, estas mismas crías mostraron evidencia de aumento en las pérdidas previas a la implantación, relacionadas con las dosis. Linezolid disminuyó la fertilidad de ratas machos.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, linezolid solamente se debe usar en el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Linezolid se ha detectado en la leche de ratas de laboratorio. No se sabe si el linezolid se excreta en la leche materna. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre linezolid a una mujer que amamanta.

## 9. Reacciones secundarias y adversas

Los eventos adversos considerados como relacionados en el fármaco con una incidencia de por lo menos 1% en los estudios clínicos controlados fueron: dolor abdominal/calambres/distensión, pruebas hematológicas anormales, pruebas anormales de la función hepática, diarrea, cefalea, moniliasis, náusea, alteración del sabor y vómito.

## 10. Interacciones medicamentosas y de otro género

El linezolid es un inhibidor no selectivo, débil y reversible de la monoamino oxidasa. Por tanto, algunos pacientes que reciben linezolid pueden experimentar un aumento leve y reversible de la respuesta presora inducida por el clorhidrato de pseudoefedrina o por el clorhidrato de fenilpropanolamina. Para lograr la respuesta deseada, se deben inducir y calcular las dosis iniciales de los agentes adrenérgicos como la dopamina o los agonistas de la dopamina.

Antibióticos: La farmacocinética del linezolid no cambia cuando se administra junto con aztreonam o gentamicina.

## 11. Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio

<b>Química</b>	
Comunes:	Incremento de la bilirrubina 1 total, AST1, ALT1, LDH1, fosfatasa alcalina1, BUN1, kinasa creatina1, lipasa1, amilasa1 o glucosa no sin ayuno2, disminución de proteínas totales3, albúmina3, sodio4, calcio5, incremento6 o disminución5 de potasio o bicarbonato.
No comunes:	Incremento de creatinina1, sodio7, calcio6; disminución de glucosa sin ayuno8; incremento6 o disminución5 de cloruro.
<b>Hematología</b>	
Comunes:	Incremento de neutrófilos9 o eosinófilos10; disminución de hemoglobina11, hematocrito11 o cuenta de células rojas en sangre11; incremento12 o decremento11 de plaquetas o cuenta de células blancas en sangre.
No comunes:	Incremento de la cuenta de reticulocito1; decremento de neutrófilos13
<b>Común</b>	5 = < 0.9 x límite inferior del normal

$\geq 1/100$ y $< 1/10$ o $\geq 1\%$ y $< 10\%$	6 = $> 1.1$ x límite superior del normal
No común:	7 = $> 1.05$ x límite superior del normal
$1/1000$ y $< 1/100$ o $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$	8 = $< 0.6$ x límite inferior del normal
	9 = $> 1.5$ x límite superior del normal
1 = $> 2$ x límite superior del normal	10 = $\geq 10\%$
2 = $> 1.4$ x límite superior del normal	11 = $< 75\%$ del límite inferior del normal
3 = $< 0.75$ x límite inferior del normal	12 = $> 125\%$ del límite superior del normal
4 = $< 0.95$ x límite inferior del normal	3 = $< 0.5$ x límite inferior del normal

## 12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Mientras que linezolid no afecta la fertilidad en ratas hembras o el desarrollo reproductivo, reversiblemente disminuye la fertilidad de las ratas macho adultas en niveles de exposición aproximadamente iguales o mayores que aquellas esperadas en los humanos.

La causa más probable de la disminución transitoria en la fertilidad de los machos es un cambio epidimal (hipertrofia epitelial) afectando la maduración de los espermias. Sin embargo, un efecto sobre la espermatogénesis no puede ser excluido aún cuando las concentraciones de esperma estuvieron dentro del rango normal en las pruebas, estos fueron reducidos en la epidimis cauda y el esperma de los vasos deferentes disminuyó en motilidad.

No se observó la hipertrofia epitelial en perro beagle, esto sugiere que los efectos anteriores son específicos en las ratas.

En adición, aún cuando no se determinaron cambios histopatológicos en el tracto reproductivo, una disminución media de la fertilidad ocurrió en ratas macho jóvenes en la exposición a linezolid de 0.4 a 1.2 veces que aquella esperada en los humanos

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratones y ratas no mostraron evidencia de efectos teratogénicos en niveles de exposición 4 veces o equivalentes a aquellos esperados en humanos, respectivamente.

Sin embargo, las mismas concentraciones de linezolid causaron toxicidad materna (síntomas clínicos y reducción de la ganancia de peso corporal) en ratones. El incremento de muerte de embriones incluyendo la pérdida total de la camada, disminución del peso corporal fetal y una exacerbación de la

predisposición genética normal a variaciones externas en la cepa de ratones usada, fueron solo vistos en dosis causantes de toxicidad materna.

En las ratas, una ligera toxicidad materna en la forma de reducción del peso corporal, fue observada en exposiciones de 0.64 veces las de humanos.

Similarmente, la toxicidad fetal media también fue determinada en exposiciones 0.13 a 0.64 veces la de los humanos. Esto se manifestó como disminución de los pesos corporales fetales y reducción de la osificación esternebral; lo anterior ha sido visto en asociación con la disminución del peso corporal. La reducción de supervivencia de las crías y un retraso mediano de la maduración ocurrió en las ratas expuestas a las concentraciones de linezolid abajo de aquellas alcanzadas en humanos. Cuando se aparearon, estas mismas crías mostraron evidencia de un incremento relacionado con la dosis, reversible en la pérdida pre- implantación.

### **13. Dosis y vía de administración**

La suspensión oral de Zyvoxam® puede ser administrada como terapia inicial. Los pacientes que comienzan el tratamiento en la formulación parenteral pueden ser cambiados a cualquiera de las presentaciones orales cuando sea indicado clínicamente. En tales circunstancias, no es requerido el ajuste de dosis puesto que linezolid tiene una Bioequivalencia oral de aproximadamente 100%.

La suspensión oral puede ser tomada con o sin alimentos.

La dosificación recomendada del linezolid es de dos veces al día.

#### Pacientes adultos:

<b>indicación</b>	<b>Dosis y ruta de administración</b>	<b>Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)</b>
-------------------	---------------------------------------	---

Neumonía nosocomial, incluyendo bacteremia concurrente	600 mg IV u oral dos veces por día	10 – 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente		
Infecciones de piel y de tejido blando, incluyendo bacteremia concurrente	400 mg a 600 mg oralmente dos veces por día, o 600 mg IV dos veces al día, dependiendo de la severidad clínica	
Infecciones por enterococos, incluyendo infecciones resistentes a la vancomicina, e infecciones con bacteremia concurrente	600 mg IV u oral dos veces al día	14 - 28

Niños (5 años o mayores): La dosis ajustada al peso corporal debe ser de 10 mg/kg oralmente dos veces al día hasta una dosis máxima de 600 mg dos veces al día.

#### **14. Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo (antídotos)**

En caso de sobredosificación se recomienda el cuidado de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de una dosis de linezolid.

#### **15. Presentación (es)**

Caja con frasco con gránulos para suspensión oral con 20 mg/ml

## **16.Recomendaciones para el almacenamiento**

Consérvese el frasco bien tapado a temperatura ambiente a no más de 30°C. Hecha la mezcla el volumen total es de 150 ml y se conserva 21 días a temperatura ambiente a no más de 30°C.

## **17.Leyendas de protección**

No se deje al alcance de los niños

## **18.Nombre del laboratorio y dirección**

Hecho en Puerto Rico por:  
Farmacia & Upjohn Caribe Inc.  
Camino No. 2 Km. 60, Barceloneta  
Acondicionado y distribuido por:  
Farmacia & Upjohn, S.A. de C.V.  
Calzada de Tlalpan No. 2962  
Col. Espartaco  
México, 04870, D.F.

## **19.Número de registro del medicamento y/o número de autorización de la IPP**

Reg. No. 152M2001 SSA IV  
IPP No. **IPP: EEAR-303629/RM2001**

<b>INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA ZYVOXAM</b>
---

**1. Nombre comercial**

Zyvoxam®

**2. Nombre genérico**

linezolid

**3. Forma farmacéutica y formulación**

Suspensión:

Cada 100 ml contienen:

Linezolid	2 g
Vehículo c.b.p.	100 ml

**4. Indicación (es) terapéutica (s)**

Zyvoxam® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, incluyendo casos con bacteremia concurrente, cuando se sospecha o se sabe que son causadas por cepas susceptibles de microorganismos Gram positivos anaerobios o aerobios.

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones de piel y tejido blando
- Infecciones por enterococos, incluyendo las causadas por Enterococcus faecium y Enterococcus faecalis resistentes a la vancomicina.

**5. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al linezolid a cualquiera de los componentes de la fórmula.

## **6. Precauciones generales**

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibióticos, incluyendo linezolid, y puede variar en severidad desde leve hasta poner en peligro la vida.

En algunos pacientes tratados con linezolid se ha reportado trombocitopenia reversible que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Se debe considerar el monitoreo de las cuentas plaquetarias en los pacientes que tienen trombocitopenia preexistente, que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir la cuenta o función plaquetaria, o que reciben linezolid durante más de 2 semanas.

Contiene 47.9% de azúcar hecha la mezcla y aspartamo.

## **7. Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia**

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con linezolid no mostraron evidencias de efectos teratogénicos. Solamente se observó toxicidad fetal leve en ratones con dosis maternalmente tóxicas. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó como una disminución de los pesos fetales corporales y dosificación reducida de los segmentos del esternón (frecuentemente vista en asociación con pesos corporales disminuidos). En las ratas ocurre supervivencia disminuida de las crías y retrasos leves de la maduración. Cuando se aparearon, estas mismas crías mostraron evidencia de aumento en las pérdidas previas a la implantación, relacionadas con las dosis. Linezolid disminuyó la fertilidad de ratas machos.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, linezolid solamente se debe usar en el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Linezolid se ha detectado en la leche de ratas de laboratorio. No se sabe si el linezolid se excreta en la leche materna. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre linezolid a una mujer que amamanta.

## **8. Reacciones secundarias y adversas**

Los eventos adversos considerados como relacionados en el fármaco con una incidencia de por lo menos 1% en los estudios clínicos controlados fueron: dolor abdominal/calambres/distensión, pruebas hematológicas anormales, pruebas anormales de la función hepática, diarrea, cefalea, moniliasis, náusea, alteración del sabor y vómito.

## **9. Interacciones medicamentosas y de otro género**

El linezolid es un inhibidor no selectivo, débil y reversible de la monoamino oxidasa. Por tanto, algunos pacientes que reciben linezolid pueden experimentar



un aumento leve y reversible de la respuesta presora inducida por el clorhidrato de pseudoefedrina o por el clorhidrato de fenilpropanolamina. Para lograr la respuesta deseada, se deben inducir y calcular las dosis iniciales de los agentes adrenérgicos como la dopamina o los agonistas de la dopamina.

Antibióticos: La farmacocinética del linezolid no cambia cuando se administra junto con aztreonam o gentamicina.

#### **10. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**

Mientras que linezolid no afecta la fertilidad en ratas hembras o el desarrollo reproductivo, reversiblemente disminuye la fertilidad de las ratas macho adultas en niveles de exposición aproximadamente iguales o mayores que aquellas esperadas en los humanos.

La causa más probable de la disminución transitoria en la fertilidad de los machos es un cambio epididimal (hipertrofia epitelial) afectando la maduración de los espermatozoides. Sin embargo, un efecto sobre la espermatogénesis no puede ser excluido aún cuando las concentraciones de espermatozoides estuvieron dentro del rango normal en las pruebas, estos fueron reducidos en la epididimis cauda y el espermatozoides de los vasos deferentes disminuyó en motilidad.

No se observó la hipertrofia epitelial en perro beagle, esto sugiere que los efectos anteriores son específicos en las ratas.

En adición, aún cuando no se determinaron cambios histopatológicos en el tracto reproductivo, una disminución media de la fertilidad ocurrió en ratas macho jóvenes en la exposición a linezolid de 0.4 a 1.2 veces que aquella esperada en los humanos

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratones y ratas no mostraron evidencia de efectos teratogénicos en niveles de exposición 4 veces o equivalentes a aquellos esperados en humanos, respectivamente.

Sin embargo, las mismas concentraciones de linezolid causaron toxicidad materna (síntomas clínicos y reducción de la ganancia de peso corporal) en ratones. El incremento de muerte de embriones incluyendo la pérdida total de la camada, disminución del peso corporal fetal y una exacerbación de la predisposición genética normal a variaciones externas en la cepa de ratones usada, fueron solo vistos en dosis causantes de toxicidad materna.

En las ratas, una ligera toxicidad materna en la forma de reducción del peso corporal, fue observada en exposiciones de 0.64 veces las de humanos.

Similarmente, la toxicidad fetal media también fue determinada en exposiciones 0.13 a 0.64 veces la de los humanos. Esto se manifestó como disminución de

los pesos corporales fetales y reducción de la osificación esternebral; lo anterior ha sido visto en asociación con la disminución del peso corporal. La reducción de supervivencia de las crías y un retraso mediano de la maduración ocurrió en las ratas expuestas a las concentraciones de linezolid abajo de aquellas alcanzadas en humanos. Cuando se aparearon, estas mismas crías mostraron evidencia de un incremento relacionado con la dosis, reversible en la pérdida pre-implantación.

### 11. Dosis y vía de administración

La suspensión oral de Zyvoxam® puede ser administrada como terapia inicial. Los pacientes que comienzan el tratamiento en la formulación parenteral pueden ser cambiados a cualquiera de las presentaciones orales cuando sea indicado clínicamente. En tales circunstancias, no es requerido el ajuste de dosis puesto que linezolid tiene una Bioequivalencia oral de aproximadamente 100%.

La suspensión oral puede ser tomada con o sin alimentos.

La dosificación recomendada del linezolid es de dos veces al día.

#### Pacientes adultos:

Indicación	Dosis y ruta de administración	Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluyendo bacteremia concurrente	600 mg IV u oral dos veces por día	10 – 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente		
Infecciones de piel y de tejido blando, incluyendo bacteremia concurrente	400 mg a 600 mg oralmente dos veces por día, o 600 mg IV dos veces al día, dependiendo de la severidad clínica	
Infecciones por enterococos,	600 mg IV u oral	

incluyendo infecciones resistentes a la vancomicina, e infecciones con bacteremia concurrente	dos veces al día	14 - 28
---	------------------	---------

Niños (5 años o mayores): La dosis ajustada al peso corporal debe ser de 10 mg/kg oralmente dos veces al día hasta una dosis máxima de 600 mg dos veces al día.

### **12. Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo (antídotos)**

En caso de sobredosificación se recomienda el cuidado de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de una dosis de linezolid.

### **13. Presentación (es)**

Caja con frasco con gránulos para suspensión oral con 20 mg/ml

### **14. Leyendas de protección**

No se deje al alcance de los niños

### **15. Nombre del laboratorio y dirección**

Hecho en Puerto Rico por:  
Farmacia & Upjohn Caribe Inc.  
Acondicionado en E.U.A. por:  
Farmacia & Upjohn Co., Kalamazoo  
Distribuido en México por:  
Farmacia & Upjohn, S.A. de C.V.  
Calzada de Tlalpan No. 2962  
México, 04870, D.F.

### **16. Número de registro del medicamento y/o número de autorización de la IPP**

Reg. No. 152M2001 SSA IV  
IPP No. **IPP: EEAR-303629/RM2001**

