

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Zyvoxam<sup>®</sup>**  
Linezolid  
Solución  
**2 mg/mL**  
inyectable

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Zyvoxam<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Linezolid

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución inyectable

Cada 100 mL contiene:

<i>Linezolid</i>	200 mg
Excipiente c.b.p.	100 mL

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Linezolid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, incluyendo casos con bacteriemia concurrente, cuando se sospecha o se conoce que son causadas por cepas susceptibles de microorganismos gram-positivos anaerobios o aerobios. La terapia combinada puede tener indicación clínica si los patógenos incluyen organismos gram-negativos.

Linezolid tiene actividad contra bacterias Gram-positivas únicamente. Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram-negativos. Se requiere una terapia específica contra Gram-negativos si se sospecha o se conoce la presencia de un patógeno Gram-negativo (Véase Precauciones Generales y Propiedades Farmacodinámicas).

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en comunidad
- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Infecciones por Enterococos, incluyendo aquellas causadas por *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades Farmacocinéticas.

#### Absorción

Linezolid se absorbe de manera rápida y extensa después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dos horas después de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de Linezolid (dosis oral e intravenosa en un estudio cruzado) es completa (cercana al 100%). La absorción no se afecta de manera significativa en el alimento y la absorción de la suspensión oral es similar a la obtenida con las tabletas cubiertas con película.

Se ha determinado que la  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  plasmáticas de Linezolid (media y [DE]) en estado de equilibrio luego de una dosificación intravenosa dos veces al día de 600 mg ha sido de 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.

En otro estudio después de la administración oral de 600 mg dos veces al día hasta el estado estable, la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 21.2 [5.8] mg/l y la  $C_{m\acute{i}n}$ , 6.15 [2.94] mg/l. Las condiciones de estado estable se alcanzan para el segundo día de administración.

### **Distribución**

El volumen de distribución en el estado de equilibrio alcanza en promedio de 40-50 litros en adultos sanos y se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 31% y no es dependiente de la concentración.

Las concentraciones de Linezolid han sido determinadas en diversos fluidos de un número limitado de sujetos en estudio voluntarios luego de dosificación múltiple. La proporción de Linezolid en saliva y sudor relacionado con el plasma fue de 1,2:1.0 y 0,55:1,0, respectivamente. La relación para líquido del revestimiento epitelial de las vías respiratorias inferiores y células alveolares del pulmón fue de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, cuando se midió en la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado de equilibrio respectivamente.

La información farmacocinética generada en pacientes pediátricos con derivaciones ventrículo-peritoneales mostró concentraciones variables de Linezolid en líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de dosis únicas y múltiples de Linezolid; no se alcanzaron o mantuvieron de forma constante las concentraciones terapéuticas en LCR. Por esta razón no se recomienda el uso de Linezolid en el tratamiento empírico de infecciones del sistema nervioso central en los niños.

### **Metabolismo**

Linezolid se metaboliza en principio por oxidación del anillo morfolino cuyo resultado principal es la formación de dos derivados inactivos del anillo abierto del ácido carboxílico: el metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) e hidroxietil glicina (PNU-142586). El metabolito hidroxietil glicina (PNU-142586) es el que predomina en la especie humana y se cree que se forma a partir de un proceso no enzimático. El metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) es menos abundante. Se han caracterizado otros metabolitos menores e inactivos.

### **Eliminación**

En pacientes con una función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada, Linezolid es excretado principalmente, en condiciones de estado de equilibrio, en la orina en forma de PNU-142586 (40%), fármaco primario (30%) y PNU-142300 (10%). Prácticamente no se encuentra fármaco primario en las heces, en tanto que aproximadamente el 6% y 3% de cada dosis aparece como PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La vida media de eliminación de Linezolid es en promedio entre 5 a 7 horas.

La depuración no renal es responsable de aproximadamente el 65% de la depuración total de Linezolid. Un pequeño grado de no linealidad en la depuración es observada con dosis cada vez mayores de Linezolid. Esto parece que se debe a una depuración renal y no más baja en concentraciones más altas de Linezolid. La diferencia en la depuración es pequeña y no se refleja en la vida media de excreción aparente.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

Después de dosis únicas de 660 mg, se presentó un aumento de 7-8 veces en la exposición a los dos metabolitos primarios de Linezolid en pacientes con insuficiencia renal severa (es decir, depuración de creatinina < 30 ml/min). Sin embargo, no se observó aumento en el área bajo la curva (ABC) del fármaco primario. Aunque existe eliminación de los principales metabolitos de Linezolid por hemodiálisis, los niveles plasmáticos de metabolitos, después de dosis únicas de 600 mg aún fueron considerablemente más altos en los pacientes con hemodiálisis, que en los observados en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve o moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales estaban en hemodiálisis regular, las concentraciones plasmáticas máximas de los dos principales metabolitos después de varios días de dosificación fueron aproximadamente 10 veces a las observadas en pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de Linezolid no se vieron afectados.

El significado clínico de estas observaciones no ha sido establecido ya que los datos actualmente disponibles con respecto a seguridad son limitados (véase Dosis y Vía de Administración).

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

Algunos resultados indican que la farmacocinética de Linezolid, PNU-142300 y PNU-142586 no se altera en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (es decir, Child-Pugh clase A o B). La farmacocinética de Linezolid en pacientes con insuficiencia hepática grave (es decir, Child-Pugh clase C) no ha sido evaluada. Sin embargo, debido a que Linezolid es metabolizado por un proceso no enzimático, no se esperaría que la alteración de la función hepática altere significativamente su metabolismo (Véase Dosis y Vía de administración).

#### **Niños y adolescentes (< 18 años de edad):**

En adolescentes (12 a 17 años de edad), la farmacocinética de Linezolid fue similar a la de los adultos después de una dosis de 600 mg. Por lo tanto, los adolescentes a quienes se les administra 600 mg cada 12 horas al día tendrán una exposición similar a la observada en adultos que reciben la misma dosis.

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

En neonatos hasta de 1 semana de edad, la depuración sistémica de Linezolid (basado en el peso corporal en kg) aumenta rápidamente en la primera semana de vida. Por lo tanto, a los neonatos que se les administra 10 mg/kg cada 8 horas diarias tendrán la exposición más alta durante el primer día después del parto. Sin embargo, no se espera una acumulación excesiva con este régimen de dosificación durante la primera semana de vida ya que la depuración aumenta rápidamente durante ese periodo.

#### **Pacientes geriátricos:**

La farmacocinética de Linezolid no se altera significativamente en pacientes mayores de 65 años.

#### **Mujeres:**

Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente más bajos que los hombres y la depuración media esta reducida en aproximadamente el 20% cuando se corrige de acuerdo al peso corporal. Las concentraciones plasmáticas son más altas en mujeres y esto puede atribuirse parcialmente a las diferencias del peso corporal. Sin embargo, debido a que la media de la vida media de Linezolid no es significativamente diferente en hombres y mujeres, no se espera que las concentraciones plasmáticas en mujeres aumenten sustancialmente por encima de aquellas que se conocen son bien toleradas, por lo tanto, no se requieren ajuste de la dosificación.

## Propiedades Farmacodinámicas.

### Propiedades Generales

Linezolid es un agente sintético, antibacteriano que pertenece a una nueva clase de antimicrobianos, los oxazolidinonas. Tiene una actividad *in vitro* contra bacterias Gram-positivas aeróbicas y microorganismos anaeróbicos. Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de la proteína bacteriana a través de un mecanismo de acción único. Específicamente, se une a un sitio en el ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) y previene la formación de un complejo de iniciación 70S el cual es un componente esencial del proceso de traducción.

### Susceptibilidad

Solamente los microorganismos relevantes a las indicaciones clínicas proporcionadas son presentados a continuación:

Categoría
<u>Organismos susceptibles</u>  <b>Aerobios Gram-positivos:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> <b>Estafilococo coagulasa negativo</b> <i>Streptococcus agalactiae*</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus Pyogenes*</i> <b>Estreptococos grupo C</b> <b>Estreptococos grupo G</b>  <b>Anaerobios Gram-positivos:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus spp</i>
<u>Organismos resistentes</u>  <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

\*La eficacia clínica ha sido demostrada para bacterias aisladas susceptibles en las indicaciones clínicas aprobadas.

## 6. CONTRAINDICACIONES

Linezolid está contraindicado en pacientes que han demostrado previamente hipersensibilidad al Linezolid o a cualquiera de los otros componentes del producto.

### Inhibidores de la monoaminoxidasa

Linezolid no debe usarse en pacientes que toman productos medicinales que inhiban la monoaminoxidasa A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida) ni en las dos semanas siguientes al uso de estos productos medicinales.

### **Interacciones potenciales que causan aumento de la presión sanguínea**

A menos que los pacientes estén vigilados para detectar posibles aumentos de la presión sanguínea, Linezolid no debe administrarse a pacientes con hipertensión descontrolada, con feocromocitoma, tirotoxicosis, o en pacientes que usen cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos: simpatomiméticos de acción directa o indirecta (p. ej., pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstrictores (p. ej., efedrina, noradrenalina), dopaminérgicos (p. ej., dopamina, dobutamina) (ver Interacciones Medicamentosas y de otro género).

### **Interacciones serotoninérgicas potenciales**

A menos que los pacientes se mantengan bajo observación cuidadosa para detectar signos y/o síntomas del síndrome por serotonina, Linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide ni a aquellos que toman cualquiera de los medicamentos siguientes: inhibidores de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 para serotonina (triptanos), meperidina o buspirona (ver sección Interacciones Medicamentosas y de otro género).

## **7. PRECAUCIONES GENERALES**

En algunos pacientes que recibieron Linezolid se informó de una mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Se debe considerar la vigilancia con biometría hemática completa a los pacientes que corren un alto riesgo de hemorragia, aquellos que tienen mielosupresión preexistente, que reciben medicación concomitante que pueden reducir los niveles de hemoglobina, el recuento o la función de las plaquetas, o que reciben Linezolid durante más de 2 semanas.

Se ha informado de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, Linezolid incluido, con una gravedad que puede variar de leve a potencialmente mortal.

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

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

Se ha informado de casos de neuropatía periférica y neuritis óptica en pacientes tratados con Linezolid, sobre todo aquellos pacientes tratados por un tiempo más largo que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuritis óptica que avanzaron hasta la pérdida de la visión, los pacientes recibieron tratamiento durante periodos prolongados que superaron la duración máxima recomendada.

Si sobrevienen síntomas de deterioro de la visión, como cambios de la agudeza visual, cambios en la visión de color, visión borrosa, o defectos del campo visual, se recomienda practicar una evaluación oftalmológica cuanto antes. La función visual se debe vigilar en todos los pacientes que toman Linezolid durante periodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que se quejan de la aparición de síntomas visuales cualquiera que sea la duración de la terapia con Linezolid. En caso de que sobrevenga neuropatía

periférica u óptica, en estos pacientes se deberá sopesar la continuación del uso de Linezolid en estos pacientes contra los posibles riesgos.

Se ha informado de acidosis láctica con el uso de Linezolid. Los pacientes que presentan náuseas o vómito recurrentes, acidosis inexplicable o un nivel bajo de bicarbonato mientras reciben Linezolid deben recibir atención médica inmediata.

Se han mencionado, aunque raros, casos de convulsiones en unas pocas ocasiones en pacientes tratados con Linezolid. En la mayoría de estos casos, se informó de antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para trastornos convulsivos.

Se han producido informes espontáneos del síndrome por liberación de serotonina asociado con la administración conjunta de Linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS).

Cuando la administración concomitante de Linezolid y agentes serotoninérgicos se considera apropiada desde el punto de vista clínico, los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia en busca de los signos y síntomas del síndrome liberación de serotonina como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si sobrevienen estos signos o síntomas, el médico deberá considerar interrumpir bien sea uno o los dos agentes. Si el agente serotoninérgico concomitante se suspende, se pueden observar síntomas de abstinencia.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de rifampicina y Linezolid produjo un descenso del 21% en la  $C_{máx}$  de Linezolid y un decremento del 32% en el AUC de Linezolid (ver Interacciones Medicamentosas y de Otro Género). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción

Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram-negativos y no está indicado en las infecciones causadas por ellos. Se requiere una terapia específica contra Gram-negativos si se sospecha o se conoce la presencia de un patógeno Gram-negativo. Linezolid deberá ser usado con especial precaución en pacientes de alto riesgo para infecciones sistémicas potencialmente mortales, como las relacionadas con catéteres venosos centrales en unidades de cuidado intensivo. No se ha aprobado el uso de Linezolid en pacientes con infecciones del torrente circulatorio relacionadas a catéter.

#### **Estudio clínico en infecciones del torrente circulatorio por gérmenes Gram-positivos relacionadas con el catéter:**

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado abierto, en pacientes adultos con infecciones del torrente circulatorio por Gram-positivos relacionadas a catéter para comparar Linezolid (600 mg c/12h IV/PO) con vancomicina 1 g IV c/12h u oxacilina 2 g IV c/6h/dicloxacilina 500 mg PO c/6h con una duración de tratamiento de 7 a 28 días. Las tasas de mortalidad en este estudio fueron de 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) con Linezolid y el comparador, respectivamente. Con base en los resultados de una regresión logística, la proporción probabilística estimada es de 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Aunque no se ha establecido una relación de causalidad, este desequilibrio observado se presentó principalmente en pacientes tratados con Linezolid en los cuales en condiciones iniciales se identificaron bien sea patógenos Gram-negativos, patógenos Gram-positivos y Gram-negativos mezclados o ningún patógeno. Los pacientes asignados aleatoriamente a Linezolid que sólo tenían una infección por Gram-positivos de base, incluido el subgrupo de pacientes con bacteriemia por Gram-positivos experimentaron una tasa de supervivencia similar a la del comparador.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con Linezolid no mostraron evidencia de efectos teratogénicos. Se observó toxicidad fetal leve en ratones únicamente en niveles de dosis tóxicos para las madres. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó por disminución del peso corporal fetal y menor osificación de los segmentos del esternón (lo cual se ve a menudo en asociación con la disminución del peso corporal). En ratas se observaron menor supervivencia de los cachorros y retardos leves de la maduración. Cuando estos

cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible y relacionado con la dosis de las pérdidas previas a la implantación.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por esta razón, Linezolid se usará durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Linezolid disminuye la fertilidad de las ratas macho.

Linezolid pasó a la leche materna de ratas lactantes. Sin embargo, no se sabe si Linezolid se excreta por la leche humana. En consecuencia, se debe tener precaución cuando se administra Linezolid a mujeres que amamantan.

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral ó Moniliasis <sup>+</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia <sup>*^</sup> , leucopenia <sup>*^</sup> , trombocitopenia <sup>*^</sup> , anemia <sup>*^</sup> , anemia sideroblástica <sup>*‡<sup>80</sup></sup>
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia <sup>*</sup>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Acidosis láctica <sup>*^</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones <sup>*^</sup> neuropatía periférica <sup>*^</sup> , dolor de cabeza <sup>+</sup> , alteración del gusto <sup>+</sup>
Trastornos oculares	Neuropatía óptica <sup>*^a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Vómitos <sup>+</sup> , diarrea <sup>+</sup> , náuseas <sup>+</sup> , dolor abdominal <sup>+</sup> , espasmos abdominales <sup>+</sup> , distensión abdominal <sup>+</sup> , decoloración de la lengua <sup>*^b</sup> , decoloración superficial de los dientes <sup>*b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos cutáneos ampollosos incluidas reacciones adversas cutáneas severas (como necrólisis epidérmica tóxica <sup>*</sup> y síndrome de Stevens-Johnson) <sub>1</sub> angioedema <sup>*</sup> , erupción <sup>*</sup>
Pruebas complementarias	Pruebas hematológicas anormales <sup>+</sup> , pruebas de función hepática anormales <sup>+</sup>

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

<sup>\*</sup> RAM identificada post comercialización

<sup>‡</sup> Principalmente informado en pacientes que reciben linezolid durante más del período máximo recomendado de 28 días

<sup>^</sup> Consultar sección Precauciones generales.

<sup>a</sup> Algunas veces progresa a pérdida de la visión, se ha informado en pacientes tratados con linezolid.

Principalmente estos informes se han sido de pacientes tratados durante más del período máximo recomendado de 28 días

<sup>b</sup> La decoloración fue extraíble con limpieza dental profesional (desincrustación manual) en casos con resultado conocido

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Linezolid es un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la monoamina oxidasa. Por esta razón, algunos pacientes que reciben Linezolid pueden experimentar una intensificación reversible de la respuesta presora inducida por el clorhidrato de pseudoefedrina o el clorhidrato de fenilpropanolamina. Deberán reducirse y titularse las dosis iniciales de agentes adrenérgicos, como la dopamina o los agonistas de la dopamina para alcanzar la respuesta deseada.

Se han reportado pocos informes espontáneos de liberación de serotonina con la administración conjunta de Linezolid y agentes serotoninérgicos (véase 4.4).

Antibióticos: La farmacocinética de Linezolid no se alteró cuando se administró al mismo tiempo bien sea con aztreonam o con gentamicina.

El efecto de rifampicina en la farmacocinética de Linezolid se estudió en 16 varones adultos sanos voluntarios que recibieron 600 mg de Linezolid dos veces al día por 2.5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. La rifampicina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de Linezolid en 21% en promedio [90% CI, 15, 27] y el ABC en 32% en promedio [90% CI, 27, 37]. Se desconocen el mecanismo de esta interacción y la importancia clínica (ver sección Precauciones Generales).

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Alteraciones en la biometría hemática y anomalías en pruebas de función hepática. Se ha informado de acidosis láctica con el uso de Linezolid.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Linezolid disminuyó la fertilidad y el desempeño reproductor de ratas macho con niveles de exposición aproximadamente iguales a los que son de esperar en los seres humanos. En los animales que ya habían alcanzado la madurez sexual estos efectos fueron reversibles. Los efectos reversibles sobre la fertilidad estuvieron mediados por una alteración de la espermatogénesis. Las espermátides alteradas contenían mitocondrias de forma y orientación anómalas y no eran viables. La presencia de espermatozoides anómalos en el epidídimo se acompañó de hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales. La hipertrofia del epidídimo no se observó en los perros tratados durante un mes aunque sí se observaron cambios en el peso de la próstata, los testículos y el epidídimo.

Las ratas que habían alcanzado la madurez sexual mostraron una ligera reducción de la fertilidad luego del tratamiento oral en su etapa juvenil prolongada durante la mayor parte de su periodo de desarrollo sexual (50 mg/kg/día desde los 7 a 36 después del nacimiento, y 100 mg/kg/día desde los días 37 a 55), con exposiciones de hasta 1,7 veces la media del ABC en niños de 3 meses a 11 años. La reducción de la fertilidad no se observó luego de periodos más cortos de tratamiento en útero hasta el periodo neonatal inicial (día 6 de gestación hasta día postnatal 5), exposición neonatal (días 5 a 21 postnatal), o exposición en la etapa juvenil (días postnatales 22 a 35). Se observaron reducciones reversibles de la motilidad espermática y alteración de la morfología de los espermatozoides en ratas tratadas en los días postnatales 22 a 35.

Los estudios de toxicidad de la reproducción en ratones y ratas no arrojaron evidencia de efectos teratogénicos con niveles de exposición 4 veces o su equivalente, respectivamente, los esperados en los seres humanos. Las mismas concentraciones de Linezolid ocasionaron toxicidad materna en los ratones y se relacionaron con aumento de la muerte embrionaria incluidas las pérdidas de camadas completas, disminución del peso corporal fetal y una exacerbación de la predisposición genética normal a las variaciones esterales en la cepa de ratones. En las ratas se observó una leve toxicidad materna con exposiciones más bajas que las exposiciones clínicas esperadas. Se observó toxicidad fetal leve, manifestada por disminución del peso corporal fetal, menor osificación de los segmentos del esternón, menor supervivencia de los cachorros y retardo leve retardos de la maduración. Cuando estos cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible relacionado con la dosis de la pérdida previa a la implantación con la consiguiente disminución de la fertilidad.

Linezolid tampoco fue teratogénico en conejos a los que se les administró una dosis total oral de hasta 15 mg/kg/día, dividido en dos dosis (0,5 veces la exposición clínica, basada en el ABC). Se presentaron signos de toxicidad materna (signos clínicos, menor ganancia de peso corporal y consumo de alimento) con 5 y 15 mg/kg/día, y reducción del peso corporal fetal con



15 mg/kg/día. La exposición a Linezolid fue baja debido a la sensibilidad característica de los conejos a los antibióticos.

Linezolid y sus metabolitos se excretan por la leche en ratas lactantes y las concentraciones observadas fueron más altas de las que se encuentran en el plasma materno.

Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros adultos y jóvenes.

En las ratas que recibieron Linezolid por vía oral durante 6 meses se observó una degeneración axonal mínima irreversible del nervio ciático en machos que recibieron dosis de 80 mg/kg/día; también se observó mínima degeneración del nervio ciático en un macho con este mismo nivel de dosis, en la necropsia realizada a los 3 meses. En las hembras no se observaron estos cambios. Se llevó a cabo una evaluación morfológica sensible de los tejidos fijados con perfusión a fin de investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. Hubo evidencia de degeneración mínima a moderada del nervio óptico en 2 ratas macho a las que se les administró Linezolid en dosis de 80 mg/kg/día durante 6 meses, pero la relación directa con el fármaco fue equívoca a causa de la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio observada fue microscópicamente compatible con una degeneración unilateral espontánea del nervio óptico informada en ratas que envejecen y puede suponer una exacerbación de un cambio de trasfondo común.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes cuya terapia es iniciada con inyección de Linezolid puede ser cambiada a Linezolid tabletas, sin ajuste de dosis.

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

<b>Indicación</b>	<b>Dosis y Vía de Administración</b>	<b>Duración del Tratamiento Recomendada (días consecutivos)</b>
Neumonía nosocomial, incluyendo bacteriemia concurrente	600 mg IV cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina, y aquellas con bacteriemia concurrente	600 mg IV cada 12 horas	14 a 28

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

Indicación	Dosis y Vía de Administración	Duración del Tratamiento Recomendada (días consecutivos)
<i>Neumonía nosocomial</i> , incluyendo bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV cada 8 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina, y aquellas con bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV cada 8 horas	14 a 28

Los neonatos prematuros con menos de 7 días de edad (edad gestacional menor a las 34 semanas) tienen valores de depuración de Linezolid sistémico más bajos y valores AUC más altos que muchos de los neonatos a término e infantes mayores. A la edad de 7 días, la depuración de Linezolid y los valores AUC son similares a los de los neonatos a término e infantes mayores.

**Pacientes ancianos:** No se necesita hacer ajustes en la dosificación.

**Pacientes con insuficiencia renal:** No se necesita hacer ajustes en la dosificación (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

**Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CLCR  $\leq$  30 mL/min):** No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una exposición más alta (hasta 10 veces) a los dos metabolitos primarios de Linezolid en pacientes que tienen insuficiencia renal grave, se debe usar con especial precaución el Linezolid en estos pacientes y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Dado que cerca de 30% de la dosis de Linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, Linezolid se deberá dar después de la diálisis a los pacientes que reciben este tratamiento. Los metabolitos primarios de Linezolid se eliminan hasta cierto punto con la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente más altas después de la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada. En consecuencia, se deberá usar Linezolid con especial precaución en pacientes que tienen insuficiencia renal grave en diálisis y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

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

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

## Inyección de Linezolid

Administre la inyección de Linezolid en infusión intravenosa durante 30 a 120 minutos. No usar la bolsa de infusión intravenosa conectada en serie. No introducir aditivos a la solución intravenosa. Si la inyección de Linezolid debe administrarse al mismo tiempo que otro fármaco, cada uno debe aplicarse por separado, de acuerdo con la dosis y vía de administración recomendada para cada producto.

La inyección de Linezolid mostró incompatibilidad física con los fármacos siguientes cuando se combinó en administración simulada por sitio en Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, pentamidina, fenitoína, eritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol. La inyección de Linezolid mostró incompatibilidad química cuando se combinó con ceftriaxona sódica.

### **Soluciones compatibles para infusión:**

Glucosa al 5%.

Solución de cloruro de sodio al 0.9%

Solución de Ringer lactato.

## **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

En el caso de una sobredosis, el cuidado de soporte es recomendado, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de Linezolid.

## **15. PRESENTACIONES**

Sobre con bolsa de infusión de 300 mL con 2 mg/mL.

## **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30°C.

Protéjase de la luz.

## **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

El empleo de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico tratante, valorando riesgo-beneficio.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

## **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

## **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA: 159M2000 SSA**

®Marca Registrada

**Clave de IPP: 173300415D0261**

**Fecha de aprobación: 16-Feb-2018**

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	17/11/2017
<b>Médico que revisó :</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de revisión:</b>	26/Octubre /2017
<b>Referencia:</b>	CDS v9.0
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en el rubro: 9.Reacciones secundarias y adversas y 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Zyvoxam<sup>®</sup>**  
Linezolid  
Solución  
**2 mg/mL**  
inyectable

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Zyvoxam<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Linezolid

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

**Solución inyectable**

Cada 100 mL contiene:

<i>Linezolid</i>	200 mg
Excipiente c.b.p.	100 mL

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Linezolid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, incluyendo casos con bacteriemia concurrente, cuando se sospecha o se conoce que son causadas por cepas susceptibles de microorganismos gram-positivos anaerobios o aerobios. La terapia combinada puede tener indicación clínica si los patógenos incluyen organismos gram-negativos.

Linezolid tiene actividad contra bacterias Gram-positivas únicamente. Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram-negativos. Se requiere una terapia específica contra Gram-negativos si se sospecha o se conoce la presencia de un patógeno Gram-negativo (Véase Precauciones Generales y Propiedades Farmacodinámicas).

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en comunidad
- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Infecciones por Enterococos, incluyendo aquellas causadas por *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina

### 5. CONTRAINDICACIONES

Linezolid está contraindicado en pacientes que han demostrado previamente hipersensibilidad al Linezolid o a cualquiera de los otros componentes del producto.

#### **Inhibidores de la monoaminoxidasa**

Linezolid no debe usarse en pacientes que toman productos medicinales que inhiban la monoaminoxidasa A o B (p. ej., fenelzina, isocarboxazida) ni en las dos semanas siguientes al uso de estos productos medicinales.

### **Interacciones potenciales que causan aumento de la presión sanguínea**

A menos que los pacientes estén vigilados para detectar posibles aumentos de la presión sanguínea, Linezolid no debe administrarse a pacientes con hipertensión descontrolada, con feocromocitoma, tirotoxicosis, o en pacientes que usen cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos: simpatomiméticos de acción directa o indirecta (p. ej., pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstrictores (p. ej., efedrina, noradrenalina), dopaminérgicos (p. ej., dopamina, dobutamina) (ver Interacciones Medicamentosas y de otro género).

### **Interacciones serotoninérgicas potenciales**

A menos que los pacientes se mantengan bajo observación cuidadosa para detectar signos y/o síntomas del síndrome por serotonina, Linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide ni a aquellos que toman cualquiera de los medicamentos siguientes: inhibidores de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 para serotonina (triptanos), meperidina o buspirona (ver sección Interacciones Medicamentosas y de otro género).

## **6. PRECAUCIONES GENERALES**

En algunos pacientes que recibieron Linezolid se informó de una mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Se debe considerar la vigilancia con biometría hemática completa a los pacientes que corren un alto riesgo de hemorragia, aquellos que tienen mielosupresión preexistente, que reciben medicación concomitante que pueden reducir los niveles de hemoglobina, el recuento o la función de las plaquetas, o que reciben Linezolid durante más de 2 semanas.

Se ha informado de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, Linezolid incluido, con una gravedad que puede variar de leve a potencialmente mortal.

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

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

Se ha informado de casos de neuropatía periférica y neuritis óptica en pacientes tratados con Linezolid, sobre todo aquellos pacientes tratados por un tiempo más largo que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuritis óptica que avanzaron hasta la pérdida de la visión, los pacientes recibieron tratamiento durante periodos prolongados que superaron la duración máxima recomendada.

Si sobrevienen síntomas de deterioro de la visión, como cambios de la agudeza visual, cambios en la visión de color, visión borrosa, o defectos del campo visual, se recomienda practicar una evaluación oftalmológica cuanto antes. La función visual se debe vigilar en todos

los pacientes que toman Linezolid durante periodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que se quejan de la aparición de síntomas visuales cualquiera que sea la duración de la terapia con Linezolid. En caso de que sobrevenga neuropatía periférica u óptica, en estos pacientes se deberá sopesar la continuación del uso de Linezolid en estos pacientes contra los posibles riesgos.

Se ha informado de acidosis láctica con el uso de Linezolid. Los pacientes que presentan náuseas o vómito recurrentes, acidosis inexplicable o un nivel bajo de bicarbonato mientras reciben Linezolid deben recibir atención médica inmediata.

Se han mencionado, aunque raros, casos de convulsiones en unas pocas ocasiones en pacientes tratados con Linezolid. En la mayoría de estos casos, se informó de antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para trastornos convulsivos.

Se han producido informes espontáneos del síndrome por liberación de serotonina asociado con la administración conjunta de Linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS).

Cuando la administración concomitante de Linezolid y agentes serotoninérgicos se considera apropiada desde el punto de vista clínico, los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia en busca de los signos y síntomas del síndrome liberación de serotonina como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si sobrevienen estos signos o síntomas, el médico deberá considerar interrumpir bien sea uno o los dos agentes. Si el agente serotoninérgico concomitante se suspende, se pueden observar síntomas de abstinencia.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de rifampicina y Linezolid produjo un descenso del 21% en la  $C_{máx}$  de Linezolid y un decremento del 32% en el AUC de Linezolid (ver Interacciones Medicamentosas y de Otro Género). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción

Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram-negativos y no está indicado en las infecciones causadas por ellos. Se requiere una terapia específica contra Gram-negativos si se sospecha o se conoce la presencia de un patógeno Gram-negativo. Linezolid deberá ser usado con especial precaución en pacientes de alto riesgo para infecciones sistémicas potencialmente mortales, como las relacionadas con catéteres venosos centrales en unidades de cuidado intensivo. No se ha aprobado el uso de Linezolid en pacientes con infecciones del torrente circulatorio relacionadas a catéter.

#### **Estudio clínico en infecciones del torrente circulatorio por gérmenes Gram-positivos relacionadas con el catéter:**

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado abierto, en pacientes adultos con infecciones del torrente circulatorio por Gram-positivos relacionadas a catéter para comparar Linezolid (600 mg c/12h IV/PO) con vancomicina 1 g IV c/12h u oxacilina 2 g IV c/6h/dicloxacilina 500 mg PO c/6h con una duración de tratamiento de 7 a 28 días. Las tasas de mortalidad en este estudio fueron de 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) con Linezolid y el comparador, respectivamente. Con base en los resultados de una regresión logística, la proporción probabilística estimada es de 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Aunque no se ha establecido una relación de causalidad, este desequilibrio observado se presentó principalmente en pacientes tratados con Linezolid en los cuales en condiciones iniciales se identificaron bien sea patógenos Gram-negativos, patógenos Gram-positivos y Gram-negativos mezclados o ningún patógeno. Los pacientes asignados aleatoriamente a Linezolid que sólo tenían una infección por Gram-positivos de base, incluido el subgrupo de pacientes con bacteriemia por Gram-positivos experimentaron una tasa de supervivencia similar a la del comparador.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con Linezolid no mostraron evidencia de efectos teratogénicos. Se observó toxicidad fetal leve en ratones únicamente en niveles de dosis tóxicos para las madres. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó por

disminución del peso corporal fetal y menor osificación de los segmentos del esternón (lo cual se ve a menudo en asociación con la disminución del peso corporal). En ratas se observaron menor supervivencia de los cachorros y retardos leves de la maduración. Cuando estos cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible y relacionado con la dosis de las pérdidas previas a la implantación.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por esta razón, Linezolid se usará durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Linezolid disminuye la fertilidad de las ratas macho.

Linezolid pasó a la leche materna de ratas lactantes. Sin embargo, no se sabe si Linezolid se excreta por la leche humana. En consecuencia, se debe tener precaución cuando se administra Linezolid a mujeres que amamantan.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

**Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral ó Moniliasis <sup>+</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia <sup>*^</sup> , leucopenia <sup>*^</sup> , trombocitopenia <sup>*^</sup> , anemia <sup>*^</sup> , anemia sideroblástica <sup>*‡<sup>80</sup></sup>
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia <sup>*</sup>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Acidosis láctica <sup>*^</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones <sup>*^</sup> neuropatía periférica <sup>*^</sup> , dolor de cabeza <sup>+</sup> , alteración del gusto <sup>+</sup>
Trastornos oculares	Neuropatía óptica <sup>*^a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Vómitos <sup>+</sup> , diarrea <sup>+</sup> , náuseas <sup>+</sup> , dolor abdominal <sup>+</sup> , espasmos abdominales <sup>+</sup> , distensión abdominal <sup>+</sup> , decoloración de la lengua <sup>*^b</sup> , decoloración superficial de los dientes <sup>*b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos cutáneos ampollosos incluidas reacciones adversas cutáneas severas (como necrólisis epidérmica tóxica <sup>*</sup> y síndrome de Stevens-Johnson) <sub>1</sub> angioedema <sup>*</sup> , erupción <sup>*</sup>
Pruebas complementarias	Pruebas hematológicas anormales <sup>+</sup> , pruebas de función hepática anormales <sup>+</sup>

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

<sup>\*</sup> RAM identificada post comercialización

<sup>‡</sup> Principalmente informado en pacientes que reciben linezolid durante más del período máximo recomendado de 28 días

<sup>^</sup> Consultar sección Precauciones generales.

<sup>a</sup> Algunas veces progresa a pérdida de la visión, se ha informado en pacientes tratados con linezolid.

Principalmente estos informes se sido de pacientes tratados durante más del período máximo recomendado de 28 días

<sup>b</sup> La decoloración fue extraíble con limpieza dental profesional (desincrustación manual) en casos con resultado conocido

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Linezolid es un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la monoamina oxidasa. Por esta razón, algunos pacientes que reciben Linezolid pueden experimentar una intensificación reversible de la respuesta presora inducida por el clorhidrato de pseudoefedrina o el clorhidrato



de fenilpropanolamina. Deberán reducirse y titularse las dosis iniciales de agentes adrenérgicos, como la dopamina o los agonistas de la dopamina para alcanzar la respuesta deseada.

Se han reportado pocos informes espontáneos de liberación de serotonina con la administración conjunta de Linezolid y agentes serotoninérgicos (véase 4.4).

Antibióticos: La farmacocinética de Linezolid no se alteró cuando se administró al mismo tiempo bien sea con aztreonam o con gentamicina.

El efecto de rifampicina en la farmacocinética de Linezolid se estudió en 16 varones adultos sanos voluntarios que recibieron 600 mg de Linezolid dos veces al día por 2.5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. La rifampicina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de Linezolid en 21% en promedio [90% CI, 15, 27] y el ABC en 32% en promedio [90% CI, 27, 37]. Se desconocen el mecanismo de esta interacción y la importancia clínica (ver sección Precauciones Generales).

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Linezolid disminuyó la fertilidad y el desempeño reproductor de ratas macho con niveles de exposición aproximadamente iguales a los que son de esperar en los seres humanos. En los animales que ya habían alcanzado la madurez sexual estos efectos fueron reversibles. Los efectos reversibles sobre la fertilidad estuvieron mediados por una alteración de la espermatogénesis. Las espermátides alteradas contenían mitocondrias de forma y orientación anómalas y no eran viables. La presencia de espermatozoides anómalos en el epidídimo se acompañó de hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales. La hipertrofia del epidídimo no se observó en los perros tratados durante un mes aunque sí se observaron cambios en el peso de la próstata, los testículos y el epidídimo.

Las ratas que habían alcanzado la madurez sexual mostraron una ligera reducción de la fertilidad luego del tratamiento oral en su etapa juvenil prolongada durante la mayor parte de su periodo de desarrollo sexual (50 mg/kg/día desde los 7 a 36 después del nacimiento, y 100 mg/kg/día desde los días 37 a 55), con exposiciones de hasta 1,7 veces la media del ABC en niños de 3 meses a 11 años. La reducción de la fertilidad no se observó luego de periodos más cortos de tratamiento en útero hasta el periodo neonatal inicial (día 6 de gestación hasta día postnatal 5), exposición neonatal (días 5 a 21 postnatal), o exposición en la etapa juvenil (días postnatales 22 a 35). Se observaron reducciones reversibles de la motilidad espermática y alteración de la morfología de los espermatozoides en ratas tratadas en los días postnatales 22 a 35.

Los estudios de toxicidad de la reproducción en ratones y ratas no arrojaron evidencia de efectos teratogénicos con niveles de exposición 4 veces o su equivalente, respectivamente, los esperados en los seres humanos. Las mismas concentraciones de Linezolid ocasionaron toxicidad materna en los ratones y se relacionaron con aumento de la muerte embrionaria incluidas las pérdidas de camadas completas, disminución del peso corporal fetal y una exacerbación de la predisposición genética normal a las variaciones esterales en la cepa de ratones. En las ratas se observó una leve toxicidad materna con exposiciones más bajas que las exposiciones clínicas esperadas. Se observó toxicidad fetal leve, manifestada por disminución del peso corporal fetal, menor osificación de los segmentos del esternón, menor supervivencia de los cachorros y retardo leve retardos de la maduración. Cuando estos cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible relacionado con la dosis de la pérdida previa a la implantación con la consiguiente disminución de la fertilidad.

Linezolid tampoco fue teratogénico en conejos a los que se les administró una dosis total oral de hasta 15 mg/kg/día, dividido en dos dosis (0,5 veces la exposición clínica, basada en el ABC). Se presentaron signos de toxicidad materna (signos clínicos, menor ganancia de peso corporal y consumo de alimento) con 5 y 15 mg/kg/día, y reducción del peso corporal fetal con 15 mg/kg/día. La exposición a Linezolid fue baja debido a la sensibilidad característica de los conejos a los antibióticos.

Linezolid y sus metabolitos se excretan por la leche en ratas lactantes y las concentraciones observadas fueron más altas de las que se encuentran en el plasma materno.

Linezolid produjo mielosupresión reversible en ratas y perros adultos y jóvenes.

En las ratas que recibieron Linezolid por vía oral durante 6 meses se observó una degeneración axonal mínima irreversible del nervio ciático en machos que recibieron dosis de 80 mg/kg/día; también se observó mínima degeneración del nervio ciático en un macho con este mismo nivel de dosis, en la necropsia realizada a los 3 meses. En las hembras no se observaron estos cambios. Se llevó a cabo una evaluación morfológica sensible de los tejidos fijados con perfusión a fin de investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. Hubo evidencia de degeneración mínima a moderada del nervio óptico en 2 ratas macho a las que se les administró Linezolid en dosis de 80 mg/kg/día durante 6 meses, pero la relación directa con el fármaco fue equívoca a causa de la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio observada fue microscópicamente compatible con una degeneración unilateral espontánea del nervio óptico informada en ratas que envejecen y puede suponer una exacerbación de un cambio de trasfondo común.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes cuya terapia es iniciada con inyección de Linezolid puede ser cambiada a Linezolid tabletas, sin ajuste de dosis.

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

<b>Indicación</b>	<b>Dosis y Vía de Administración</b>	<b>Duración del Tratamiento Recomendada (días consecutivos)</b>
Neumonía nosocomial, incluyendo bacteriemia concurrente	600 mg IV cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina, y aquellas con bacteriemia concurrente	600 mg IV cada 12 horas	14 a 28

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

Indicación	Dosis y Vía de Administración	Duración del Tratamiento Recomendada (días consecutivos)
<i>Neumonía nosocomial</i> , incluyendo bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV cada 8 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluyendo cepas resistentes a la vancomicina, y aquellas con bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV cada 8 horas	14 a 28

Los neonatos prematuros con menos de 7 días de edad (edad gestacional menor a las 34 semanas) tienen valores de depuración de Linezolid sistémico más bajos y valores AUC más altos que muchos de los neonatos a término e infantes mayores. A la edad de 7 días, la depuración de Linezolid y los valores AUC son similares a los de los neonatos a término e infantes mayores.

**Pacientes ancianos:** No se necesita hacer ajustes en la dosificación.

**Pacientes con insuficiencia renal:** No se necesita hacer ajustes en la dosificación (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

**Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CLCR  $\leq$  30 mL/min):** No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una exposición más alta (hasta 10 veces) a los dos metabolitos primarios de Linezolid en pacientes que tienen insuficiencia renal grave, se debe usar con especial precaución el Linezolid en estos pacientes y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Dado que cerca de 30% de la dosis de Linezolid se elimina durante 3 horas de hemodiálisis, Linezolid se deberá dar después de la diálisis a los pacientes que reciben este tratamiento. Los metabolitos primarios de Linezolid se eliminan hasta cierto punto con la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente más altas después de la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada. En consecuencia, se deberá usar Linezolid con especial precaución en pacientes que tienen insuficiencia renal grave en diálisis y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

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

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

## Inyección de Linezolid

Administre la inyección de Linezolid en infusión intravenosa durante 30 a 120 minutos. No usar la bolsa de infusión intravenosa conectada en serie. No introducir aditivos a la solución intravenosa. Si la inyección de Linezolid debe administrarse al mismo tiempo que otro fármaco, cada uno debe aplicarse por separado, de acuerdo con la dosis y vía de administración recomendada para cada producto.

La inyección de Linezolid mostró incompatibilidad física con los fármacos siguientes cuando se combinó en administración simulada por sitio en Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, pentamidina, fenitoína, eritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol. La inyección de Linezolid mostró incompatibilidad química cuando se combinó con ceftriaxona sódica.

### **Soluciones compatibles para infusión:**

Glucosa al 5%.

Solución de cloruro de sodio al 0.9%

Solución de Ringer lactato.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

En el caso de una sobredosis, el cuidado de soporte es recomendado, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de Linezolid.

## **13. PRESENTACIONES**

Sobre con bolsa de infusión de 300 mL con 2 mg/mL.

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

El empleo de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico tratante, valorando riesgo-beneficio.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

## **15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

## **16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA: 159M2000 SSA**

® Marca Registrada

**Clave de IPP: 173300415D0261**

**Fecha de aprobación: 16 Febrero 2018**

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	17/11/2017
<b>Médico que revisó :</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de revisión:</b>	26/Octubre /2017
<b>Referencia:</b>	CDS v9.0
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en el rubro: 9.Reacciones secundarias y adversas y 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento.