



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-18039777-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-18039777-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ZYVOX / LINEZOLID, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y SOLUCION INYECTABLE / LINEZOLID 600 mg y 2 mg / 1 ml; aprobada por Certificado N° 49.146.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYVOX / LINEZOLID, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y SOLUCION

INYECTABLE / LINEZOLID 600 mg y 2 mg / 1 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-26988639-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.146, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-18039777-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.07 12:31:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.07 12:31:25 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ZYVOX
LINEZOLID
Solución Inyectable (I.V.)
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Inyectable: Industria Noruega
Comprimidos Recubiertos: Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN**Solución Inyectable (I.V.)**

Cada mL contiene: Linezolid 2 mg; Dextrosa monohidrato 50,24 mg; Citrato de sodio dihidrato 1,64 mg; Ácido cítrico anhidro 0,85 mg; Agua para inyectables c.s.

pH ajustado a 4,8 con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico.

El contenido de sodio (Na⁺) es 0,38 mg/mL (5 mEq en 300 mL; 3,3 mEq en 200 mL y 1,7 mEq en 100 mL).

Comprimidos recubiertos 600 mg

Cada comprimido contiene: Linezolid 600 mg. Celulosa microcristalina 117,6 mg; Almidón de maíz 60 mg; Almidón glicolato de sodio 42 mg; Hidroxipropilcelulosa 12 mg; Estearato de magnesio 8,4 mg; Opadry White YS 1-18202-A (*) 21 mg; Cera carnauba 0,0336 mg; Colorante Opacode Red S-1-15118 c.s.

(*) Hidroxipropilmetilcelulosa 63%; Dióxido de titanio 31%; Polietilenglicol 6%.

El contenido de sodio (Na⁺) es 1,95 mg por comprimido de 400 mg y 2,92 mg por comprimido de 600 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico.

Código ATC: J01XX08

INDICACIONES

Zyvox está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones provocadas por cepas susceptibles de los microorganismos que se mencionan seguidamente (ver PRECAUCIONES, Uso Pediátrico y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Linezolid no está indicado para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Se requiere comenzar inmediatamente una terapia específica para Gram-negativos si se documenta o sospecha de un patógeno Gram-negativo concomitante (ver ADVERTENCIAS).

Infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluyendo aquellas asociadas a bacteriemia concurrente.

Neumonía hospitalaria causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes a la metilina y cepas sensibles a la metilina) o *Streptococcus pneumoniae* [incluidas las cepas multi-resistentes (MDRSP, por sus siglas en inglés)].

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

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

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* [incluidas las cepas multi-resistentes (MDRSP, por sus siglas en inglés)*], incluyendo aquellas asociadas a bacteriemia concurrente o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la metilina únicamente).

LLD_Arg_USPIV32_13Ago2018_v1



VERÓNICA R. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
E-0210300246-APN-DGA#ANMAT

*MDRSP se refiere a aislados resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda generación, macrólidos, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol.

A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos, así como, mantener la eficacia de Zyvox y otros agentes antibacterianos, Zyvox sólo debe utilizarse en el tratamiento de infecciones comprobadas o con sospechas fundadas de ser causadas por bacterias susceptibles. Una vez disponibles los resultados del cultivo y la información sobre la susceptibilidad, deben utilizarse estos elementos para elegir o modificar el tratamiento antibacteriano. Si no se dispone de dichos datos, los patrones epidemiológicos locales y los de susceptibilidad, pueden contribuir a realizar la selección empírica del tratamiento. La seguridad y eficacia de linezolid no han sido establecidas en estudios clínicos controlados cuando se administra por períodos mayores de 28 días.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

En un estudio aleatorizado, cruzado, con control positivo y control placebo (A5951151), se les administró a 40 sujetos sanos una única dosis de Zyvox de 600 mg I.V. (intravenoso) durante una hora, una única dosis de Zyvox de 1200 mg I.V. durante una hora, placebo y una dosis oral única de control positivo. Tanto con la dosis de 600 mg como con la dosis de 1200 mg de Zyvox, no se detectó ningún efecto significativo en el intervalo QTc en la concentración plasmática máxima o en cualquier otro momento.

Microbiología

Mecanismo de Acción

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a la clase oxazolidinonas, con utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aeróbicas Gram positivas. Linezolid posee también actividad *in vitro* contra ciertas bacterias Gram negativas y bacterias anaerobias. Linezolid se une al sitio 23S del ARN ribosomal en el ribosoma bacteriano de la subunidad 50S y previene la formación del complejo de iniciación 70S funcional, el cual es esencial para la reproducción bacteriana.

Linezolid ha demostrado tener un efecto bacteriostático contra enterococos y estafilococos; en tanto que contra los estreptococos se ha observado un efecto bactericida sobre la mayoría de las cepas.

Resistencia

Los estudios *in vitro* han demostrado que el punto de mutación 23S del ARNr se relaciona con la resistencia al linezolid.

Se han publicado reportes sobre *Enterococcus faecium* vancomicina-resistentes, que han desarrollado resistencia al linezolid durante su uso clínico. En un reporte, se informó la aparición de una diseminación nosocomial de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y al linezolid.

Hubo también un reporte de *Staphylococcus aureus* (metilicina-resistente) que desarrolló resistencia al linezolid durante el uso clínico. La resistencia al linezolid en esos organismos estuvo asociada a un punto de mutación en el sitio 23S del ARN ribosomal (sustitución de timina por guanina en la posición 2576) del microorganismo. Los organismos resistentes a las oxazolidinonas; adquirida por medio de mutaciones en los genes que codifican el 23S del ARNr o las proteínas ribosomales L3 y L4; poseen resistencia cruzada con linezolid. Si se encuentran organismos resistentes a los antibióticos intrahospitalarios, es importante enfatizar en las políticas de control de infecciones.

Interacción con otros medicamentos antibacterianos

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

Linezolid es activo contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en las infecciones clínicas (ver Indicaciones).

Microorganismos aeróbicos y Gram positivos facultativos

Enterococcus faecium (sólo las cepas vancomicina-resistentes)

Staphylococcus aureus (incluyendo las cepas resistentes a la metilicina)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes.

Están disponibles los siguientes datos *in vitro*, pero se desconoce el significado clínico de los mismos. Más del 90% de los siguientes microorganismos exhiben un CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) menor o equivalente al punto de corte de susceptibilidad de linezolid para organismos genéricamente similares. La seguridad y efectividad de linezolid para tratar infecciones clínicas debido a estos gérmenes no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos aeróbicos y Gram positivos facultativos

Enterococcus faecalis (incluyendo las cepas resistentes a la vancomicina)
Enterococcus faecium (cepas susceptibles a la vancomicina)
Staphylococcus epidermidis (incluyendo las cepas resistentes a la metilicina)
Staphylococcus haemolyticus
Estreptococcus del grupo viridans.

Microorganismos aeróbicos y Gram negativos facultativos

Pasteurella multocida.

Métodos para Pruebas de Susceptibilidad:

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

Farmacocinética

Absorción

Linezolid es rápida y extensamente absorbido después de la administración oral. La concentración máxima en plasma se alcanza aproximadamente en 1 a 2 horas después de administrado y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100%. Por otra parte, linezolid puede administrarse oralmente o por infusión intravenosa sin ajustar la dosis. La absorción de linezolid no está afectada por la ingesta. El tiempo en que se alcanza la máxima concentración se ve demorado en 1,5 horas a 2,2 horas y el $C_{m\acute{a}x}$ se ve disminuido cerca de un 17% cuando se administra con una ingesta rica en grasas, si bien la exposición total medida como $ABC_{0-\infty}$ es igual en ambos.

Distribución

Los estudios realizados en animales y humanos demuestran que linezolid es bien distribuido en los tejidos bien perfundidos. La unión a proteínas plasmáticas es del 31% y es concentración-independiente. El volumen de distribución en individuos sanos es en promedio de 40 a 50 litros. Las concentraciones de linezolid se han determinado en diversos fluidos a partir de una cantidad limitada de participantes en estudios de Fase 1 realizados con voluntarios después de dosificaciones múltiples de linezolid. La proporción de la concentración de linezolid en saliva relativa al plasma fue 1,2 a 1 y en sudor con relación al plasma fue de 0,55 a 1.

Metabolismo

Linezolid es metabolizado principalmente por oxidación del anillo morfolino, que permite obtener dos metabolitos de anillo abierto, inactivos: el ácido aminoetoxiacético (A) y la hidroxietilglicina (B). Se presume que el metabolito A se forma a través de una vía enzimática, mientras que la formación del metabolito B está mediada por un mecanismo de oxidación no enzimática *in vitro*. Estudios *in vitro* han demostrado que linezolid es metabolizado en grado mínimo y puede ser mediada por el citocromo P450 humano. Sin embargo, no se conoce en detalle la vía metabólica de linezolid.

Excreción

Aproximadamente un 65% de la depuración total de linezolid no es renal. En condiciones de estado estacionario, aproximadamente un 30% de la dosis administrada aparece en orina como linezolid, un 40% aparece como metabolito B y un 10% como metabolito A. La depuración renal de linezolid es baja, aproximadamente de 40 mL/min,

LLD_Arg_USPIV32_13Ago2018_v1

VERÓNICA B. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
IE-2020-2300246-APN-DGA#ANMAT

y sugiere la existencia de una reabsorción tubular. Aparentemente linezolid no aparece en heces. Un 6% de la dosis aparece en heces como metabolito B y un 3 % de la dosis como metabolito A. Se observó un pequeño grado de no-linealidad con el incremento de la dosis de linezolid el cual parece ser debido al bajo clearance renal y no renal de linezolid a altas concentraciones, si bien la diferencia de clearance fue pequeña y no se refleja en la vida media de eliminación aparente.

Poblaciones especiales

Geriatría

La farmacocinética de linezolid no está afectada por la edad en los pacientes mayores de 65 años, por lo que no se requiere ajuste de la dosis en estos pacientes.

Pediatría

La farmacocinética de linezolid posterior a una dosis única I.V., fue investigada en pacientes pediátricos con un rango de edades entre el nacimiento y los 17 años (incluyendo prematuros y neonatos de término), en adolescentes sanos con edades entre los 12 y los 17 años y en pacientes pediátricos entre 1 semana y 12 años. La $C_{máx}$ y el volumen de distribución (V_{ss}) de linezolid son similares, a pesar de la edad, en pacientes pediátricos. Sin embargo, el clearance de linezolid varía en función de la edad. Con excepción de los neonatos de pre-término con menos de 1 semana de vida, el clearance es más rápido en los grupos de menos edad en el rango de >1 semana de vida a 11 años, resultando en una menor exposición sistémica luego de 1 dosis única (ABC) y una vida media más corta, comparada con los adultos. A medida que la edad de los pacientes pediátricos aumenta, el clearance de linezolid disminuye gradualmente y, respecto de los adolescentes, los valores del clearance promedio se acercan a aquellos observados en la población adulta. Hay una amplia variabilidad en el clearance de linezolid y la exposición sistémica (ABC) en los diferentes grupos etarios pediátricos comparados con los adultos. Similares valores promedio de ABC fueron observados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 11 años, cuando se administró la medicación cada 8 horas, en relación con los adolescentes o adultos, a los cuales se le administró cada 12 horas. Respecto de la dosificación, en pacientes pediátricos de hasta 11 años de edad, debe ser de 10 mg/kg cada 8 horas. Los pacientes pediátricos mayores de 12 años deben recibir 600 mg cada 12 horas (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Género

La población femenina ha demostrado tener un volumen de distribución ligeramente menor al de los hombres. La concentración plasmática en mujeres es más alta que en hombres, lo cual es debido a las diferencias en el peso corporal. Después de administrar una dosis de 600 mg, la media del clearance oral es aproximadamente un 38% menor en mujeres que en hombres, si bien no existen diferencias significativas debido al género en la vida media de eliminación aparente promedio. 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 parecen ser necesarios ajustes de dosis por diferencias de sexo.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de linezolid no se modifica en pacientes afectados con insuficiencia renal, si bien los dos metabolitos principales de linezolid podrían acumularse en pacientes con esa afección, produciéndose un incremento de los mismos de acuerdo con el grado de severidad de la disfunción. La importancia clínica de la acumulación de estos dos metabolitos no ha sido determinada en pacientes con insuficiencia renal severa. Debido a que se pueden alcanzar concentraciones similares en plasma de linezolid, a pesar de la función renal, se recomienda no hacer ajustes de dosis en pacientes afectados con insuficiencia renal. Si bien no se dispone de suficiente información clínica en relación con el riesgo de toxicidad causada por la acumulación de metabolitos en pacientes con disfunción renal, se debe considerar el uso de linezolid contra el riesgo potencial de la acumulación de metabolitos. Tanto linezolid como sus principales metabolitos son eliminados por diálisis. No existe información disponible sobre el efecto de la diálisis peritoneal en la farmacocinética de linezolid. Si bien aproximadamente un 30% de la dosis de linezolid es eliminada durante una hemodiálisis de 3 horas (comenzando 3 horas después de la administración), linezolid debe ser administrado después de la diálisis en pacientes bajo ese tratamiento.

Insuficiencia hepática



La farmacocinética de linezolid no está alterada en pacientes (n=7) afectados con insuficiencia hepática entre leve y moderada (Child-Pugh Clase A y B). Por lo tanto, no es necesario proceder a un ajuste de dosis en pacientes afectados por esta disfunción. No se han evaluado pacientes afectados con insuficiencia hepática severa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis recomendadas para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos se describen a continuación:

Infecciones*	Dosis y Vía/frecuencia de administración		Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
	Adultos y adolescentes (12 años o mayores)	Pacientes pediátricos ** (desde el nacimiento hasta los 11 años)	
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	600 mg I.V. u oral cada 12 horas	10 mg/kg I.V. u oral cada 8 horas	10 a 14 días
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente			
Neumonía nosocomial			
Infecciones por <i>Enterococcus faecium</i> Vancomicina-resistente, incluyendo bacteriemia concurrente	600 mg I.V. u oral cada 12 horas	10 mg/kg I.V. u oral cada 8 horas	14 a 28 días
Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos	Adultos: 400 mg oral cada 12 hs Adolescentes: 600 mg oral cada 12 hs	<5 años: 10 mg/kg oral cada 8 hs 5-11 años: 10 mg/kg oral cada 12 hs	10 a 14 días

* Debido a los patógenos designados (ver INDICACIONES).

** Neonatos <7 días: La mayoría de los neonatos pre-término <7 días de edad (edad gestacional <34 semanas) tienen un menor clearance sistémico de linezolid y mayores valores de ABC que la mayoría de los neonatos de términos e infantes mayores. Estos neonatos deben ser iniciados con un régimen de dosis de 10 mg/kg cada 12 horas. Se deben realizar consideraciones respecto del uso del régimen de 10 mg/kg cada 8 horas en neonatos con respuesta clínica subóptima. Todos los neonatos deben recibir 10 mg/kg cada 8 horas para el 7º día de vida (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Poblaciones especiales, *Pediatría*).

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

Administración intravenosa (I.V.)

Zyvox Solución Inyectable (I.V.) se provee en bolsas plásticas, de una única dosis, para infusión listas para usar. Las bolsas deben ser inspeccionadas visualmente para verificar la ausencia de partículas antes de ser utilizadas. Se aconseja la observación de posibles filtraciones o goteo de las bolsas, luego de ser apretadas por unos minutos. Si esto ocurriera, descartar las bolsas ya que han perdido la esterilidad.

La solución inyectable debe ser administrada por infusión intravenosa en un período de 30 a 120 minutos. No usar conexiones en serie con las bolsas de infusión. No agregar aditivos en la solución. Si Zyvox debe administrarse en forma concomitante con otras drogas, cada droga debe ser administrada separadamente de acuerdo con la dosificación y vías recomendadas para cada producto. Particularmente, puede haber incompatibilidades físicas, cuando Zyvox Solución Inyectable (I.V.) se combina con las siguientes drogas durante la administración simulada en Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, isotionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y trimetoprima-sulfametoxazol. Adicionalmente, existe incompatibilidad química en la combinación de Zyvox Solución Inyectable (I.V.) con ceftriaxona sódica.

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

Soluciones Intravenosas Compatibles:

Solución de Dextrosa Inyectable al 5% USP.

LLD_Arg_USPIV32_13Ago2018_v1



VERÓNICA B. SIMONIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
E-2020-2300246-APN-DGA#ANMAT

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% USP.
Solución de Ringer Lactato USP.

Conservar las bolsas de solución inyectable en su cubierta protectora hasta el momento de su uso en condiciones de temperatura ambiente sin congelar. Zyvox Solución Inyectable (I.V.) puede presentar una coloración ligeramente amarillenta que puede intensificarse con el tiempo sin afectar su potencia.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al linezolid o a cualquiera de los componentes del producto.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Linezolid no debe administrarse en pacientes que estén tomando algún producto medicinal que inhiba la monoaminoxidasa A o B (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazida) ni tampoco dentro de las dos semanas siguientes al uso de estos productos medicinales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Se ha reportado mielosupresión en pacientes que recibieron linezolid, incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia. En los casos en los que la evolución fue conocida, cuando se discontinuó linezolid, los parámetros hematológicos afectados regresaron a los niveles pre-tratamiento. Se debe monitorear semanalmente con un hemograma completo a los pacientes que reciben linezolid, particularmente a aquellos que reciben linezolid por más de dos semanas, aquellos con mielosupresión pre-existente, aquellos que reciben drogas concomitantes que producen depresión de la médula ósea o aquellos con infecciones crónicas que han recibido terapia antibiótica previa o concomitante. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con linezolid en los pacientes que desarrollen o empeoren la mielosupresión.

Neuropatía Periférica y Óptica

Se han reportado neuropatías periférica y óptica en pacientes tratados con linezolid, principalmente en aquellos pacientes que recibieron tratamiento por períodos más largos que la duración máxima recomendada de 28 días. Los casos de neuropatía óptica que evolucionaron hacia la pérdida de la visión fueron observados en aquellos pacientes bajo tratamiento durante períodos más prolongados que la duración máxima recomendada.

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 en tratamiento con linezolid por períodos prolongados (mayores que o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que reporten síntomas visuales nuevos sin importar la duración de la terapia con linezolid. En el caso que se reporten neuropatía periférica u óptica, deberá evaluarse la continuidad del tratamiento con linezolid en relación a los riesgos potenciales.

Síndrome Serotoninérgico

Se han reportado informes espontáneos de síndrome serotoninérgico, incluidos casos fatales, asociados con la co-administración de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) (ver PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando la administración de Zyvox y agentes serotoninérgicos concomitantes es clínicamente adecuada, los pacientes deben ser observados de cerca en búsqueda de signos y síntomas del síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (tipo SNM). En algunos casos, un paciente que ya recibe un antidepresivo serotoninérgico o buspirona puede requerir tratamiento urgente con linezolid. Si las alternativas al linezolid no están disponibles y los beneficios potenciales de linezolid superan los riesgos del síndrome serotoninérgico o de las reacciones tipo SNM, debe detenerse rápidamente el antidepresivo serotoninérgico y debe administrarse linezolid. Debe controlarse al paciente por dos semanas (cinco semanas si se administró fluoxetina), o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid, lo que ocurra primero. Los síntomas del síndrome serotoninérgico o de tipo SNM incluyen hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que lleva

a delirio y al coma. También debe controlarse al paciente en busca de síntomas por suspensión del antidepresivo.

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

En un estudio abierto con pacientes graves con infecciones relacionadas a catéteres intravasculares se observaron diferencias en la mortalidad de los pacientes tratados con linezolid en relación a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) contra 58/363 (16,0%); cociente 1,426, 95% IC, 0,970-2,098]. Aunque no se ha establecido la causalidad, estas diferencias se produjeron principalmente en los pacientes tratados con linezolid, en los cuales se identificaron patógenos Gram negativos o mezcla de patógenos Gram negativos y Gram positivos o no patógenos, pero no se observó en pacientes con infecciones Gram positivas solamente.

Linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos Gram negativos y no está indicado para el tratamiento de infecciones Gram negativas. Es fundamental que la terapia específica para Gram negativos sea iniciada inmediatamente si se sospecha o se documenta un patógeno Gram negativo concomitante (ver INDICACIONES).

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han informado casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido linezolid, cuya severidad puede variar en el rango de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas hiperproductoras de toxinas de *C. difficile*, constituyen causas de aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La posibilidad de DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia médica cuidadosa, ya que se ha reportado que la DACD puede presentarse luego de dos meses posteriores a la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha, o se confirma DACD tal vez sea necesario suspender el tratamiento antibiótico no dirigido a *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, suplementación de proteínas, tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica, según esté indicado clínicamente.

Potenciales interacciones que causan aumento de la presión arterial

A menos que los pacientes estén monitoreados para detectar posibles aumentos de la presión arterial, linezolid no debe administrarse en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis, y/o en pacientes que estén bajo tratamiento con cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos: simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (por ejemplo, pseudoefedrina), agentes vasoconstrictores (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, dopamina, dobutamina) (ver PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Acidosis Láctica

La acidosis láctica ha sido informada 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 inmediata evaluación médica.

Potenciales interacciones serotoninérgicas

A menos que los pacientes sean cuidadosamente observados para detectar signos y/o síntomas del síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (tipo SNM), linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide ni a aquellos que estén tomando alguno de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 para serotonina (triptanos), meperidina, bupropión o buspirona (ver PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Convulsiones

Se ha reportado la ocurrencia de convulsiones en pacientes en tratamiento con linezolid. En algunos de estos casos, se reportó un antecedente de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

LLD_Arg_USPIv32_13Ago2018_v1



VERÓNICA B. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
200246-APN-DGA#ANMAT

Hipoglucemia

Se han informado casos de hipoglucemia sintomática posteriores a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus que recibieron insulina o agentes hipoglucemiantes por vía oral cuando se trataron con linezolid, un inhibidor reversible y no selectivo de la MAO. Algunos inhibidores de la MAO se han asociado con episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos que recibieron insulina o agentes hipoglucemiantes. Si bien no se ha establecido una relación causal entre linezolid y la hipoglucemia, se debe advertir a los pacientes diabéticos sobre potenciales reacciones hipoglucémicas cuando se tratan con linezolid. Si ocurre hipoglucemia, puede requerirse una disminución de la dosis de insulina o del agente hipoglucemiante, o la suspensión del agente hipoglucemiante, insulina o linezolid.

Desarrollo de resistencia microbiana

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.

Información para el paciente

Se debe informar a los pacientes que los agentes antibacterianos, incluido Zyvox, sólo deben utilizarse para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos agentes no están destinados al tratamiento de infecciones virales (por ejemplo: resfrío común). Cuando se prescribe Zyvox para el tratamiento de una infección bacteriana, debe informarse a los pacientes que si bien es común que se sientan mejor al comienzo del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente de la manera indicada. Omitir dosis o no completar todo el ciclo de tratamiento puede (1) reducir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con Zyvox u otros agentes antibacterianos en el futuro.

Los pacientes deben ser advertidos que:

- Zyvox puede ser administrado en forma conjunta o separado de las comidas.
- Deben informarle al médico si tienen o tuvieron antecedentes de hipertensión.
- Se debe evitar el consumo de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina mientras se administra Zyvox. Las cantidades de tiramina deben ser menores a 100 mg por comida. Los alimentos con alto contenido de tiramina incluyen aquellos que pueden haber experimentado cambios en las proteínas, por maduración, fermentación, encurtidos o ahumados para mejorar el sabor, tales como los quesos maduros, carnes fermentadas o secadas al aire, chucrut, salsa de soja, cervezas, vinos tintos. El contenido de tiramina de cualquier alimento rico en proteínas puede aumentar si se almacena durante largos períodos o si se almacena refrigerado incorrectamente.
- Deben informarle a su médico si se les están administrando medicaciones que contienen pseudoefedrina o fenilpropanolamina o algún remedio para el resfrío o descongestivos.
- Deben informar a su médico si están siendo medicados con inhibidores de la recaptación de la serotonina u otros antidepresivos.
- Debe informar a su médico si experimenta cambios en la visión.
- Debe informar a su médico si tiene antecedentes de convulsiones.
- La diarrea es un problema común causado por los antibióticos y que generalmente cede cuando se suspende el mismo. A menudo, al inicio del tratamiento antibiótico, los pacientes pueden tener heces acuosas y sanguinolentas (con o sin espasmos estomacales y fiebre) incluso hasta 2 meses o más después de haber tomado la última dosis de antibiótico. Si esto ocurre, el paciente debe consultar de inmediato a su médico.
- Informe al paciente, particularmente a aquellos con diabetes mellitus que pueden ocurrir reacciones hipoglucémicas tales como diaforesis y temblores, junto con mediciones bajas de la glucosa en la sangre cuando se tratan con linezolid. Si ocurren tales reacciones, los pacientes deben ponerse en contacto con un médico o con otro profesional de la salud para recibir un tratamiento apropiado.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad



No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico, aunque hasta el momento, no ha sido demostrado que pueda producir mutagénesis ni clastogénesis en la siguiente batería de pruebas realizadas: ensayos de mutagenicidad (mutación de células CHO y reversión bacteriana Ames), un ensayo *in vitro* de síntesis de ADN no programada (UDS), un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos, y un ensayo de micronúcleos en ratón *in vivo*. Linezolid no ha demostrado afectar la fertilidad o la reproducción en ratas adultas, aunque ha demostrado disminuir la fertilidad y el funcionamiento reproductivo de manera reversible en ratones adultos a dosis de 50 mg/kg/día, con exposiciones mayores o iguales que las esperadas a nivel humano (las comparaciones de exposición se basan en el ABC). Los efectos reversibles en la fertilidad fueron mediados a través de espermatogénesis alterada. Las espermátides afectadas contenían mitocondrias con formación y orientación anormal y no fueron viables. Se observó hipertrofia celular epitelial e hiperplasia en el epidídimo, junto con disminución de la fertilidad. No se observaron cambios similares en el epidídimo en perros. En ratas machos con madurez sexual expuestos al fármaco al igual que las ratas jóvenes, se observó leve disminución de la fertilidad después del tratamiento con linezolid en la mayoría de su período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día desde los días 7 a 36 de edad, y 100 mg/kg/día desde los días 37 a 55 de edad), con exposiciones de hasta 1,7 veces mayores que la media del ABC observadas en pacientes pediátricos de 3 meses a 11 años. No se observó disminución de la fertilidad con períodos de tratamiento más cortos, que corresponde a la exposición en el útero hasta el período neonatal inicial (día de gestación 6 hasta el día post-natal 5), exposición neonatal (días post-natales 5 a 21), o exposición juvenil (días post-natales 22 a 35). Se observaron disminuciones reversibles de la motilidad del espermatozoide y alteraciones en la morfología del espermatozoide en ratas que recibieron tratamiento desde el día post-natal 22 a 35.

Uso en Poblaciones específicas

Embarazo

No existen aún datos suficientes acerca del uso de linezolid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embriofetal en la reproducción. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Zyvox no debe ser usado en mujeres embarazadas, a menos que sea absolutamente necesario y, solamente, si el beneficio justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Lactancia

Linezolid y sus metabolitos son excretados a través de la leche materna de ratas lactantes. Las concentraciones en la leche fueron similares a aquellas obtenidas en el plasma materno. Se desconoce si linezolid se excreta a través de la leche materna. Dado que muchos medicamentos son excretados a través de la leche humana, se debe tener cuidado cuando Zyvox sea administrado a mujeres en período de lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Zyvox para el tratamiento de pacientes pediátricos con los procesos infecciosos mencionados a continuación, están sustentadas por evidencia obtenida de estudios controlados realizados en adultos, datos farmacocinéticos de estudios en pediatría, y datos adicionales de un estudio controlado de infecciones a gérmenes Gram positivos, en pacientes pediátricos con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años (ver INDICACIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN):

- ✓ Neumonía nosocomial
- ✓ Infecciones complicadas de piel y partes blandas
- ✓ Neumonía adquirida de la comunidad (sustentada por un estudio no controlado en pacientes con edades entre los 8 meses y los 12 años)
- ✓ Infecciones por *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente

En la indicación mencionada a continuación, la seguridad y eficacia de Zyvox para el tratamiento de pacientes pediátricos, han sido establecidas en un estudio controlado con pacientes entre 5 y 17 años:

- ✓ Infecciones no complicadas de piel y partes blandas causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*

La información farmacocinética generada en pacientes pediátricos con by-pass ventriculoperitoneal, mostraron concentraciones variables de linezolid en el líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de administraciones únicas y múltiples de linezolid; las concentraciones terapéuticas no se alcanzaron ni mantuvieron en el LCR. Por consiguiente,

LLD_Arg_USPIV32_13Ago2018_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
E-2021-2300246-APN-DGA#ANMAT

no está recomendado 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. En general, el clearance de linezolid basado en el peso disminuye gradualmente con el aumento de la edad de los pacientes pediátricos. Sin embargo, en recién nacidos prematuros (edad gestacional <34 semanas) <7 días de edad, el clearance de linezolid es a menudo más bajo que en recién nacidos a término <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 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En la experiencia clínica limitada, 5 de 6 (83%) pacientes pediátricos con infecciones debidas a patógenos Gram positivos con CIMs de 4 µg/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 subóptima, en particular aquéllos con patógenos con CIM de 4 µg/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 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Uso en geriatría

Pacientes geriátricos

De los 2046 pacientes tratados con Zyvox en estudios clínicos comparativos, controlados de Fase 3, 589 (29%) tenían 65 años de edad o eran mayores, y, 253 (12%) tenían 75 años de edad o eran mayores. En general no se encontraron diferencias en el perfil de seguridad y eficacia al compararlos con pacientes más jóvenes, y además otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en la respuesta clínica entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes, sin embargo no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores.

Conducción de máquinas

Debe advertirse a los pacientes acerca del potencial de presentar mareo o síntomas de incapacidad visual (como se describe en las secciones ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS) mientras se encuentran en tratamiento con linezolid, por lo tanto se aconseja no conducir u operar maquinarias si se presenta alguno de estos síntomas.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Drogas metabolizadas por el Citocromo P450

Linezolid no es un inductor del citocromo P450 (CYP) en ratas. Además linezolid no inhibe la actividad de las isoformas humanas clínicamente significativas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por lo tanto, no se espera que linezolid afecte la farmacocinética de otras drogas metabolizadas por estas enzimas.

La administración concurrente de linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de la warfarina y de la fenitoína, las cuales son sustratos del citocromo P450.

Drogas como las mencionadas pueden co-administrarse con linezolid sin tener que modificar el régimen de dosis.

Inductores potentes del citocromo 450

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de rifampina con linezolid oral resultó en una disminución del 21% en la C_{máx} de linezolid y en una disminución del 32% en el ABC₀₋₁₂ de linezolid. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. Otros inductores potentes de las enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) podrían provocar una disminución similar o menor en la exposición de linezolid.

Antibióticos

Aztreonam - Gentamicina

Las farmacocinéticas de linezolid y de aztreonam y de linezolid y gentamicina no se alteran cuando son administrados conjuntamente.

Rifampicina

El efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid se evaluó en 16 hombres adultos sanos. Los voluntarios recibieron 5 dosis de linezolid 600 mg por vía oral dos veces al día, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día

durante 8 días. La co-administración de rifampicina con linezolid produjo una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ de linezolid en un 21% [90% IC, 15%-27%] y una disminución del ABC_{0-12} del linezolid en un 32% [90% IC, 27%-37%]. No se conoce en detalle el mecanismo de esta interacción y puede estar relacionado con la inducción de enzimas hepáticas (ver PRECAUCIONES, Generales).

Inhibidores de la MAO

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

Agentes adrenérgicos

Se ha observado una respuesta significativa de aumento de presión en sujetos adultos normales que recibieron dosis de linezolid y una dosis superior a 100 mg de tiramina. Por lo tanto, los pacientes tratados con linezolid deben evitar consumir alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina (ver PRECAUCIONES, Información para el paciente).

Fue observado un aumento reversible en la respuesta presora del clorhidrato de pseudoefedrina (PSE) o fenilpropanolamina (PPA) al administrar linezolid a sujetos sanos normotensos.

No se han efectuado estudios similares 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 solo, 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 se vio 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 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 mmHg son los siguientes: placebo = 121 (103 a 158); linezolid solo = 120 (107 a 135); PPA solo = 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 mmHg (rango: 20-52 mmHg) y 38 mmHg (rango: 18-79 mmHg) durante la administración concomitante de linezolid y pseudoefedrina o fenilpropanolamina, respectivamente.

Algunas personas que reciben Zyvox pueden experimentar un aumento reversible de la respuesta presora a agentes simpaticomiméticos de acción indirecta, agentes vasopresores o agentes dopaminérgicos. Se han estudiado específicamente los fármacos de uso general, como la fenilpropanolamina y la pseudoefedrina. Se deberán disminuir y ajustar las dosis iniciales de los agentes adrenérgicos, como dopamina o epinefrina, para alcanzar la respuesta deseada.

Agentes serotoninérgicos

Se estudió la potencial interacción medicamentosa con dextrometorfano en voluntarios sanos. 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.

La administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos no se asoció con el síndrome de serotonina en estudios de Fase 1, 2 o 3. Existen informes espontáneos de síndrome de serotonina, incluidos casos fatales, asociada con la administración concomitante de Zyvox y agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos tales como los inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva (SSRIs). Los pacientes que reciben tratamiento con Zyvox y agentes serotoninérgicos concomitantes deben tener un seguimiento cercano según se describe en PRECAUCIONES, Generales.

Interacciones de fármaco-prueba de laboratorio

No se han reportado interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio.

REACCIONES ADVERSAS

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.

LLD_Arg_USPIv32_13Ago2018_v1



VERÓNICA R. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

FE-2021-02300246-APN-DGA#ANMAT

Adultos:

La seguridad de las formulaciones de Zyvox fue evaluada en 2046 pacientes adultos enrolados 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 1 se muestra la incidencia de eventos adversos, por toda causa, emergentes del tratamiento, informada en por lo menos 1% de los pacientes adultos en estos ensayos de acuerdo a la dosis de Zyvox.

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

EVENTO ADVERSO	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura de la piel		Todas las demás indicaciones	
	ZYVOX 400 mg por vía oral cada 12 horas (n=548)	Claritromicina 250 mg por vía oral cada 12 horas (n=537)	ZYVOX 600 mg cada 12 horas (n=1498)	Todos los demás comparadores* (n=1464)
Dolor de cabeza	8,8	8,4	5,7	4,4
Diarrea	8,2	6,1	8,3	6,4
Náusea	5,1	4,5	6,6	4,6
Vómito	2,0	1,5	4,3	2,3
Mareos	2,6	3,0	1,8	1,5
Erupción	1,1	1,1	2,3	2,6
Anemia	0,4	0	2,1	1,4
Alteración del gusto	1,8	2,0	1,0	0,3
Moniliasis vaginal	1,8	1,3	1,1	0,5
Moniliasis oral	0,5	0	1,7	1,0
Pruebas anormales de la función hepática	0,4	0,2	1,6	0,8
Infección fúngica	1,5	0,2	0,3	0,2
Decoloración de la lengua	1,3	0	0,3	0
Dolor abdominal localizado	1,3	0,6	1,2	0,8
Dolor abdominal generalizado	0,9	0,4	1,2	1,0

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

De los pacientes tratados por uSSSI, el 3,5% de los tratados con Zyvox y el 2,4% de los tratados con un comparador interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el medicamento. Para todas las demás indicaciones, las interrupciones debidas a eventos adversos relacionados con el medicamento en 2,1 % de los pacientes tratados con Zyvox y 1,7% de los pacientes tratados con el comparador. Los eventos adversos más comunes que se informaron y que produjeron discontinuación del tratamiento fueron náuseas, dolores de cabeza, diarrea y vómitos.

Pacientes Pediátricos:

Se evaluó la seguridad de las formulaciones de Zyvox en 215 pacientes pediátricos con edades que oscilaban entre el nacimiento hasta los 11 años, y en 248 pacientes pediátricos con edades que oscilaban entre los 5 hasta los 17 años (146 de los 248 tenían entre 5 y 11 años, y 102 pacientes entre 12 y 17 años). Estos pacientes fueron enrolados en 2

estudios clínicos controlados Fase 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 Gram-positivas, y que fueron aleatorizados en una proporción 2 a 1 (linezolid: vancomicina), la mortalidad fue 6,0% (13/215) en el grupo de linezolid y 3,0% (3/101) en el grupo de vancomicina. Sin embargo, dadas las enfermedades subyacentes severas de la población de pacientes, no se pudo establecer ninguna causalidad.

De los pacientes pediátricos tratados por uSSSI, el 19,2% de los tratados con Zyvox y el 14,1% de los tratados con un comparador presentaron al menos un evento adverso relacionado con el medicamento. Para todas las demás indicaciones, el 18,8% de los pacientes tratados con Zyvox y el 34,3% de los tratados con un comparador presentaron al menos un evento adverso relacionado con el medicamento.

En la Tabla 2 se muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento de toda causa, informados en más del 1% de pacientes pediátricos (y más de 1 paciente) en cualquier grupo de estudios Fase 3 tratados con un comparador controlado.

Tabla 2. 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

LLD_Arg_USPIV32_13Ago2018_v1

VERÓNICA B. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Zyvox y 0,4% con cefadroxilo. La trombocitopenia asociada con el uso de Zyvox parece ser dependiente de la duración de la terapia (generalmente mayor de 2 semanas de tratamiento). Los recuentos de plaquetas en la mayoría de los pacientes retornaron al rango normal/basal durante el período de seguimiento. No se identificaron eventos adversos clínicos relacionados en los ensayos clínicos de Fase 3 en pacientes que desarrollaban trombocitopenia. Se identificaron eventos de hemorragia en pacientes con trombocitopenia en un programa de uso compasivo para Zyvox; la función de linezolid en estos eventos no puede determinarse (*ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES*). 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 3, 4, 5 y 6.

Tabla 3. Porcentaje de Pacientes Adultos que Experimentaron por lo menos un Valor Hematológico de Laboratorio Considerablemente Anormal* en Estudios Clínicos Controlados con Comparador y Zyvox

Prueba de laboratorio	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura cutánea		Todas las demás indicaciones	
	ZYVOX 400 mg cada 12 horas	Claritromicina 250 mg cada 12 horas	ZYVOX 600 mg cada 12 horas	Todos los demás comparadores [†]
Hemoglobina (g/dL)	0,9	0,0	7,1	6,6
Recuento de plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	0,7	0,8	3,0	1,8
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	0,2	0,6	2,2	1,3
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)	0,0	0,2	1,1	1,2

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

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

Tabla 4. 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 5. 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

	Infecciones no complicadas de la Piel y	Todas las demás indicaciones [†]
--	---	---

Prueba de laboratorio	de la Estructura cutánea [†]			
	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 6. 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.

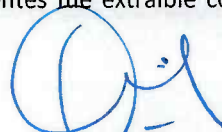
[†] Los pacientes entre 5 y 11 años recibieron Zyvox 10 mg/kg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 15 mg/kg por vía oral cada 12 horas. Los pacientes de 12 años a más recibieron Zyvox 600 mg por vía oral cada 12 horas o cefadroxilo 500 mg por vía oral cada 12 horas.

[‡] 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.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

- Mielosupresión (incluida anemia, leucopenia, pancitopenia, y trombocitopenia) (ver *Advertencias y Precauciones*), anemia sideroblástica.
- Neuropatía periférica y neuropatía óptica que algunas veces evolucionaron hacia pérdida de la visión (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*). Si bien estos reportes provienen primordialmente de pacientes tratados durante períodos más largos que la duración máxima recomendada de 28 días, estos eventos también han sido reportados en pacientes que recibieron ciclos más cortos de terapia.
- Se ha reportado de síndrome de serotonina en pacientes que reciben agentes serotoninérgicos concomitantes, incluidos antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva (SSRI) y Zyvox (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Convulsiones (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Anafilaxis, angioedema y alteraciones ampollas de la piel, incluyendo reacciones adversas cutáneas severas (SCAR) tales como necrolisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se ha reportado decoloración superficial de los dientes y la lengua con el uso de linezolid. En caso de resultados desconocidos, la decoloración de los dientes fue extraíble con una limpieza dental profesional



(descalcificación manual).

- Hipoglucemia, incluidos episodios sintomáticos (*ver Advertencias y Precauciones*).

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el presente prospecto.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 el 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Zyvox Solución Inyectable (I.V.): Conservar a temperatura controlada, variación admitida entre 15°C y 30°C. No congelar. Proteger de la luz, manteniéndolo en su cubierta protectora, hasta el momento de usar.

Zyvox 600 mg Comprimidos recubiertos: Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C, variación admitida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

Zyvox Solución Inyectable (I.V.) 2 mg/mL: bolsas con solución para infusión con 600 mg/300 mL: envases por 10 bolsas, para uso exclusivo de hospitales.

Zyvox Comprimidos recubiertos de 600 mg: envases con 10 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.146.

Comprimidos recubiertos 600 mg: Elaborado por Pfizer Pharmaceuticals LLC, Puerto Rico, EE.UU.

Solución Inyectable (I.V.): Elaborado por Fresenius Kabi Norge AS, Halden, Noruega.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

Fecha última revisión:

LPD: 13/Agosto/2018

En Paraguay:

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción

Tel.: (595 21) 6207711

Regente: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377

LLD_Arg_USPIv32_13Ago2018_v1



JF-2020-22300246-APN-DGA#ANMAT
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
Página 106 de 196

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Zyvox 600 mg Comprimidos recubiertos: Certificado de Registro Sanitario N° 19579-01-EF

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito de Avda. Gral Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.

LLD_Arg_USPIv32_13Ago2018_v1



VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.
IF 2020-22200246-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-18039777 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.21 15:52:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.21 15:53:29 -03:00