



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-08807247-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-08807247-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 SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ZYVOX / LINEZOLID, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOLUCIÓN INYECTABLE / LINEZOLID COMPRIMIDOS 600 mg - SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg; aprobado por Certificado N° 49.146.

Que el proyecto presentado se adecua a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYVOX / LINEZOLID, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOLUCIÓN INYECTABLE / LINEZOLID COMPRIMIDOS 600 mg - SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-40739110-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-08807247-APN-DGA#ANMAT

F1b

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.05.02 15:54:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.02 15:54:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta Bajo Receta Archivada
Inyectable: Industria Noruega

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 60,0 mg; Almidón glicolato de sodio 42,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 12,0 mg; Estearato de magnesio 8,4 mg; Opadry White YS 1-18202-A (*) 21,0 mg; Cera carnauba 0,0336 mg.

(*) 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

Neumonía hospitalaria

Zyvox está indicado para el tratamiento de la Neumonía hospitalaria causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes a la meticilina y cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida en la comunidad

Zyvox está indicado para el tratamiento de la Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo aquellas asociadas a bacteriemia concurrente o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina únicamente).

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Zyvox está indicado para el tratamiento de las 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 meticilina), *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

Zyvox está indicado para el tratamiento de las infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina solamente) o *Streptococcus pyogenes*.

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

Limitaciones de Uso

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

- Zyvox no está indicado para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram-negativas o de infecciones por Gram-negativos. Es crítico que se inicie inmediatamente un tratamiento específico contra bacterias Gram-negativas si se documenta o se sospecha un patógeno Gram-negativo concomitante.
- La seguridad y eficacia de linezolid no han sido establecidas en estudios clínicos controlados cuando se administra por períodos mayores de 28 días.

Uso

A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes, así como, mantener la eficacia de Zyvox y otros agentes antibacterianos, Zyvox sólo debe utilizarse en el tratamiento o prevención de infecciones comprobadas o con sospechas fundadas o fuertes sospechas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información del cultivo y susceptibilidad está disponible, debe considerarse para seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir en la selección empírica del tratamiento.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del medicamento analizado. Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir linezolid.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina" (Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

En un estudio QT aleatorizado, cruzado, y controlado con placebo y con control positivo 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 de 1200 mg de Zyvox, no se detectó ningún efecto significativo en el intervalo QTc en la concentración plasmática máxima ni en ningún otro momento.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos medios de linezolid en adultos después de dosis únicas y múltiples orales e intravenosas se resumen en la Tabla 1. Las concentraciones plasmáticas de linezolid en estado estacionario después de dosis orales de 600 mg administradas cada 12 horas se muestran en la Figura 1.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (desviación estándar) de linezolid en adultos

Dosis de Linezolid	C _{máx} mcg/mL	C _{mín} mcg/mL	T _{máx} h	ABC* mcg•h/mL	t _{1/2} h	CL mL/min
Comprimido 400 mg dosis única [†] cada 12 horas	8,10 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,10 (25,00)	5,20 (1,50)	146 (67)
	11,00 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,40 (33,50)	4,69 (1,70)	110 (49)
Comprimido 600 mg dosis única cada 12 horas	12,70 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)
Inyección IV 600 mg[‡] dosis única cada 12 horas	12,90 (1,60)	---	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
Suspensión oral 600 mg dosis única	11,00 (2,76)	---	0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (1,71)	141 (45)

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

† Datos de dosis normalizada de 375 mg

‡ Datos de dosis normalizadas a partir de 625 mg, la dosis intravenosa se administró como infusión de 0,5 horas.

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración plasmática máxima; $C_{m\acute{i}n}$ = concentración plasmática mínima; $T_{m\acute{a}x}$ = tiempo hasta $C_{m\acute{a}x}$; ABC = área bajo la curva de concentración en función del tiempo ; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; CL = Clearance sistémico

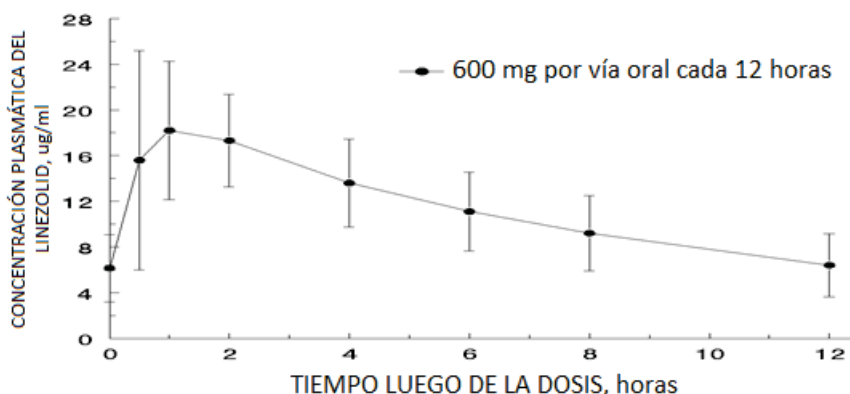


Figura 1. Concentraciones plasmáticas del linezolid en adultos en estado estacionario después de la administración oral cada 12 horas (media ± desviación estándar, n = 16)

Absorción

Linezolid se absorbe ampliamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente de 1 a 2 horas después de la administración de la dosis y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 100%. Por lo tanto, linezolid puede administrarse por vía oral o intravenosa sin ajuste de dosis. Linezolid puede administrarse independientemente del horario de las comidas. 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 administran alimentos ricos en grasas con linezolid. Sin embargo, la exposición total medida como $ABC_{0-\infty}$ es similar en ambas condiciones.

Distribución

Los estudios realizados en animales y humanos demuestran que linezolid se distribuye fácilmente a los tejidos bien perfundidos. La unión a proteínas plasmáticas es del 31% y es independiente de la concentración. 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, lo que da como resultado dos metabolitos de ácido carboxílico con anillo abierto inactivo: el metabolito de ácido aminoetoxicético (A) y el de 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. El clearance renal medio es de 40 mL/min, lo que sugiere una reabsorción tubular neta. Aparentemente linezolid no aparece en heces. Un 6% de la dosis aparece en heces como metabolito B y un 3% como metabolito A.

Se observó un pequeño grado de no linealidad con el incremento de la dosis de linezolid el cual parece ser debido a un menor clearance renal y no renal de linezolid a concentraciones más altas; sin embargo, la diferencia en el clearance fue pequeña y no se reflejó en la vida media de eliminación aparente.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

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.

Pacientes pediátricos

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. Los parámetros farmacocinéticos de linezolid se resumen en la Tabla 2 para las poblaciones pediátricas estudiadas y sujetos adultos sanos después de la administración de dosis intravenosas únicas.

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 pretérmino 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. Existe una mayor variabilidad interindividual en el clearance de linezolid entre sujetos y la exposición sistémica (ABC) en todos los grupos de edad pediátrica en comparación 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).

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de linezolid en pacientes pediátricos y adultos después de una única infusión intravenosa de 10 mg/kg o 600 mg de linezolid (media: (%CV); [valores mínimos, máximos])

Grupo etario	$C_{máx}$ mcg/mL	V_{ss} L/kg	ABC* mcg•h/mL	$t_{1/2}$ h	CL mL/min/kg
Pacientes neonatales prematuros** <1 semana (N=9) [†] A término***	12,7 (30%) [9,6; 22,2]	0,81 (24%) [0,43; 1,05]	108 (47%) [41; 191]	5,6 (46%) [2,4; 9,8]	2,0 (52%) [0,9; 4,0]
<1 semana (N=10) [†] A término***	11,5 (24%) [8,0; 18,3]	0,78 (20%) [0,45; 0,96]	55 (47%) [19; 103]	3,0 (55%) [1,3; 6,1]	3,8 (55%) [1,5; 8,8]
≥1 semana a ≤28 días (N=10) [†]	12,9 (28%) [7,7; 21,6]	0,66 (29%) [0,35; 1,06]	34 (21%) [23; 50]	1,5 (17%) [1,2; 1,9]	5,1 (22%) [3,3; 7,2]
Pacientes lactantes >28 días a <3 meses (N=12) [†]	11,0 (27%) [7,2; 18,0]	0,79 (26%) [0,42; 1,08]	33 (26%) [17; 48]	1,8 (28%) [1,2; 2,8]	5,4 (32%) [3,5; 9,9]
Pacientes pediátricos 3 meses hasta 11 años [†] (N=59)	15,1 (30%) [6,8; 36,7]	0,69 (28%) [0,31; 1,50]	58 (54%) [19; 153]	2,9 (53%) [0,9; 8,0]	3,8 (53%) [1,0; 8,5]
Sujetos y pacientes adolescentes 12 hasta 17 años [†] (N=36)	16,7 (24%) [9,9; 28,9]	0,61 (15%) [0,44; 0,79]	95 (44%) [32; 178]	4,1 (46%) [1,3; 8,1]	2,1 (53%) [0,9; 5,2]
Sujetos adultos [§] (N= 29)	12,5 (21%) [8,2; 19,3]	0,65 (16%) [0,45; 0,84]	91 (33%) [53; 155]	4,9 (35%) [1,8; 8,3]	1,7 (34%) [0,9; 3,3]

* ABC = Dosis única $ABC_{0-\infty}$

- ** En este conjunto de datos, “prematureo” se define como de <34 semanas de edad gestacional (Nota: solamente 1 paciente inscrito era prematuro, con una edad posnatal entre 1 semana y 28 días)
- *** En este conjunto de datos, “a término” se define como una edad gestacional de ≥34 semanas
- † Dosis de 10 mg/kg
- ‡ Dosis de 600 mg o 10 mg/kg hasta un máximo de 600 mg
- § Dosis normalizada a 600 mg
- $C_{m\acute{a}x}$ = concentración plasmática máxima; V_{ss} = volumen de distribución; ABC = área bajo la curva de concentración en función del tiempo;
- $t_{1/2}$ = vida media de eliminación aparente; CL = clearance sistémico normalizado para el peso corporal

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 tasa de eliminación media aparente o la vida media. En consecuencia, no se espera que la exposición al fármaco en mujeres aumente sustancialmente por encima de los niveles que se sabe son bien tolerados. Por lo tanto, no parecen ser necesarios ajustes de dosis por diferencias de sexo.

Insuficiencia renal

La farmacocinética del fármaco original, linezolid, no se altera en pacientes con algún grado de insuficiencia renal; sin embargo, los dos metabolitos principales de linezolid se acumulan en pacientes con insuficiencia renal, y la cantidad de acumulación aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal (ver la Tabla 3). La farmacocinética de linezolid y sus dos metabolitos también se han estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que reciben hemodiálisis. En el estudio ERT, 14 pacientes recibieron linezolid 600 mg cada 12 horas durante 14,5 días (ver la Tabla 4). Dado que se alcanzan concentraciones plasmáticas similares de linezolid independientemente de la función renal, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dada la ausencia de información sobre la importancia clínica de la acumulación de los metabolitos primarios, se debe sopesar el uso de linezolid en pacientes con insuficiencia renal frente a los riesgos potenciales de acumulación de estos metabolitos. Tanto linezolid como los dos metabolitos se eliminan por hemodiálisis. No hay información disponible sobre el efecto de la diálisis peritoneal en la farmacocinética de linezolid. Aproximadamente el 30% de una dosis se eliminó en una sesión de hemodiálisis de 3 horas que comenzó 3 horas después de que se administró la dosis de linezolid; por lo tanto, linezolid debe administrarse después de la hemodiálisis.

Tabla 3. Media (desviación estándar) del ABC y vidas medias de eliminación del linezolid y los metabolitos A y B en pacientes con diversos grados de deterioro renal después de una dosis oral única de linezolid 600 mg

Parámetro	CL _{CR} de >80 mL/min en sujetos sanos	Insuficiencia renal moderada 30 < CL _{CR} <80 mL/min	Insuficiencia renal severa 10 < CL _{CR} <30 mL/min
LINEZOLID			
ABC _{0-∞} , mcg h/mL	110 (22)	128 (53)	127 (66)
t _{1/2} , horas	6,4 (2,2)	6,1 (1,7)	7,1 (3,7)
METABOLITO A			
ABC ₀₋₄₈ , mcg h/mL	7,6 (1,9)	11,7 (4,3)	56,5 (30,6)
t _{1/2} , horas	6,3 (2,1)	6,6 (2,3)	9,0 (4,6)
METABOLITO B¹			
ABC ₀₋₄₈ , mcg h/mL	30,5 (6,2)	51,1 (38,5)	203 (92)
t _{1/2} , horas	6,6 (2,7)	9,9 (7,4)	11,0 (3,9)

¹ El metabolito B es el metabolito principal del linezolid.

Tabla 4. Media (desviación estándar) del ABC y vidas medias de eliminación del linezolid y los metabolitos A y B en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) después de la administración de linezolid 600 mg cada 12 horas durante 14,5 días

Parámetro	Sujetos con ERT ¹
LINEZOLID	

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

ABC ₀₋₁₂ , mcg h/mL (después de la última dosis)	181 (52,3)
t _{1/2} , h (después de la última dosis)	8,3 (2,4)
METABOLITO A	
ABC ₀₋₁₂ , mcg h/mL (después de la última dosis)	153 (40,6)
t _{1/2} , h (después de la última dosis)	15,9 (8,5)
METABOLITO B²	
ABC ₀₋₁₂ , mcg h/mL (después de la última dosis)	356 (99,7)
t _{1/2} , h (después de la última dosis)	34,8 (23,1)

¹ Entre sesiones de hemodiálisis

² El metabolito B es el metabolito principal del linezolid.

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, con base en la información disponible, no es necesario proceder a un ajuste de dosis en pacientes afectados por esta insuficiencia. No se han evaluado pacientes afectados con insuficiencia hepática severa.

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. Hubo también un reporte de *Staphylococcus aureus* (meticilina-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. También se ha informado resistencia a linezolid en estafilococos mediada por la enzima metiltransferasa. Esta resistencia está mediada por el gen cfr (cloranfenicol-florfenicol) ubicado en un plásmido que es transferible entre estafilococos.

Interacción con otros medicamentos antibacterianos

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

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

Microorganismos Gram-positivos

Enterococcus faecium (sólo las cepas vancomicina-resistentes)

Staphylococcus aureus (incluyendo las cepas resistentes a la metilina)

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 una 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

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

para tratar infecciones clínicas debido a estos patógenos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos Gram-positivos

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

Microorganismos Gram-negativos

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>.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis y administración general

Las dosis recomendadas para las formulaciones de Zyvox para el tratamiento de infecciones se describen en la Tabla 5:

Tabla 5. Guías posológicas para Zyvox

Infecciones*	Dosis y Vía/frecuencia de administración		Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
	Adultos y adolescentes (12 años y 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 horas Adolescentes: 600 mg oral cada 12 horas	<5 años: 10 mg/kg oral cada 8 horas 5-11 años: 10 mg/kg oral cada 12 horas	10 a 14 días

* Debido a los patógenos designados (ver INDICACIONES).

** **Neonatos <7 días:** La mayoría de los neonatos pretérmino <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 a término 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 7° 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

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

la observación de posibles filtraciones o goteo de las bolsas, luego de ser apretadas por unos minutos. Si esto ocurriera, descartar la solución ya que ha perdido la esterilidad. Conservar las bolsas de solución inyectable en su cubierta protectora hasta el momento de su uso. Almacenar a temperatura ambiente. Proteger de la congelación. La solución inyectable I.V. de Zyvox puede presentar una coloración amarilla que puede intensificarse con el tiempo sin afectar negativamente su potencia.

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 otros medicamentos, cada uno debe ser administrado separadamente de acuerdo con la dosificación y vías recomendadas para cada producto. Se debe descartar el resto sin uso.

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 enjuagarse 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.

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

Solución de Ringer Lactato USP.

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 pretratamiento. Se ha informado trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, ya sea en diálisis o no, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. 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 preexistente, aquellos con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática moderada a severa, aquellos que reciben medicamentos concomitantes que producen depresión de la médula ósea o aquellos con infecciones crónicas que han recibido terapia antibacteriana previa o concomitante. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con linezolid en los pacientes que desarrollen o empeoren la mielosupresión (ver REACCIONES ADVERSAS).

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 ha informado visión borrosa en algunos pacientes tratados con Zyvox durante menos de 28 días. También se ha informado neuropatía periférica y óptica en niños.

Se recomienda la evaluación oftalmológica inmediata, si aparecen síntomas de deterioro de la visión, tales como: alteraciones en la agudeza visual, alteraciones en la visión de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual. La función visual debe supervisarse en todos los pacientes 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

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

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 con los riesgos potenciales.

Síndrome Serotoninérgico

Se han reportado informes espontáneos de síndrome serotoninérgico, incluidos casos fatales, asociados con la coadministración de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

A menos que sea clínicamente adecuado, y los pacientes sean observados de cerca en búsqueda de signos y/o síntomas del síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo del síndrome neuroléptico maligno (tipo SNM), el linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes que toman cualquiera de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, bupropión, buspirona, agonistas del receptor de serotonina 5 HT1 (triptanos) y opioides, incluyendo meperidina (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). 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 suspenderse 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 con aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) contra 58/363 (16,0%); cociente de riesgo 1,426, IC del 95% 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 está aprobado y no debe usarse para el tratamiento de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter o infecciones en el sitio del catéter.

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 *Clostridioides difficile*

Se han informado casos de diarrea asociada con *Clostridioides 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 productoras de hipertoxinas 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 medicamentos antibacterianos.

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 medicamentos antibacterianos.

Si se sospecha, o se confirma DACD tal vez sea necesario suspender el tratamiento con medicamentos antibacterianos no dirigidos a *C. difficile*. Se deberá instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, suplementación de proteínas, tratamiento con medicamentos antibacterianos 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

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

e indirecta (por ejemplo, pseudoefedrina), agentes vasoconstrictores (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, dopamina, dobutamina) (ver 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.

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.

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.

Hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH)

Se han observado casos posteriores a la comercialización de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés) en algunos pacientes tratados con linezolid. En los casos notificados, los signos y síntomas incluían confusión, somnolencia, debilidad generalizada y, en casos graves, insuficiencia respiratoria e incluso la muerte. Monitoree los niveles de sodio sérico regularmente en ancianos, en pacientes que toman diuréticos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia y/o SIADH mientras toman Zyvox. Si se presentan signos y síntomas de hiponatremia y/o SIADH, suspenda Zyvox e instituya las medidas de apoyo adecuadas.

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 informar a su 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. 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.

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

- Deben informar a su médico si se les están administrando medicaciones que contienen pseudoefedrina o fenilpropanolamina, como remedios para el resfrío o descongestivos.
- Deben informar a su médico si experimentan episodios repetidos de náuseas o vómitos mientras se administra Zyvox.
- Deben informar a su médico si están siendo medicados con agentes serotoninérgicos, que incluyen los inhibidores de la recaptación de la serotonina u otros antidepresivos y los opioides.
- 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.
- Debe informar a su médico si tienen diabetes mellitus. 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.
- Los pacientes con riesgo de hiponatremia deberán informar a su médico si experimentan signos y síntomas de hiponatremia y/o SIADH, incluidos confusión, somnolencia, debilidad generalizada y dificultad respiratoria.
- Zyvox puede afectar reversiblemente la fertilidad en hombres.

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, a las que se administró dosis orales de hasta 100 mg/kg/día durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación, 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 macho 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 postnatal 5), exposición neonatal (días postnatales 5 a 21), o exposición juvenil (días postnatales 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 postnatal 22 a 35.

Toxicología y/o farmacología animal

La toxicidad de linezolid en los órganos diana fue similar en ratas y perros jóvenes y adultos. En estudios con animales se ha observado mielosupresión dependiente de la dosis y el tiempo, como lo demuestra la hipocelularidad de la médula ósea/disminución de la hematopoyesis, la disminución de la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado, y la disminución de los niveles de eritrocitos, leucocitos y plaquetas circulantes. Se produjo depleción linfocítica en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. En general, los hallazgos linfocíticos se asociaron con anorexia, pérdida de peso y supresión del aumento de peso corporal, lo que puede haber contribuido a los efectos observados.

En ratas a las que se les administró linezolid por vía oral durante 6 meses, se observó una degeneración axonal no reversible de mínima a leve de los nervios ciáticos con 80 mg/kg/día; también se observó una degeneración mínima del nervio ciático en 1 macho con este nivel de dosis en una necropsia intermedia de 3 meses. Se realizó una evaluación

LLD_Arg_USPIV43_31Jul2023_v2

morfológica sensible de los tejidos fijados por perfusión para investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. Fue evidente la degeneración del nervio óptico de mínima a moderada en 2 ratas macho después de 6 meses de administración, pero la relación directa con el fármaco fue equívoca debido a la naturaleza aguda del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio observada fue microscópicamente comparable a la degeneración unilateral espontánea del nervio óptico reportada en ratas envejecidas y puede ser una exacerbación de un cambio de fondo común.

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

Uso en Poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgo

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

Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos.

Datos

Datos de animales

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

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

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

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

Lactancia

Resumen de riesgo

Linezolid está presente en la leche materna. Según los datos de los informes de casos publicados disponibles, la dosis diaria de linezolid que el lactante recibiría de la leche materna sería aproximadamente del 6% al 9% de la dosis infantil terapéutica recomendada (10 mg/kg cada 8 horas). No hay información sobre los efectos de linezolid en el lactante; sin embargo, la diarrea y los vómitos fueron las reacciones adversas más comunes informadas en los ensayos clínicos en bebés que recibieron linezolid terapéuticamente (ver REACCIONES ADVERSAS y *Consideraciones clínicas*). No hay información sobre los efectos de linezolid en la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la

lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de linezolid de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado por el linezolid o por la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas

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

Mujeres y hombres en etapa reproductiva

Infertilidad

Hombres

Según los resultados de los estudios en ratas, Zyvox puede afectar de manera reversible la fertilidad en pacientes varones (ver Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad).

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 con comparador de infecciones a gérmenes Gram-positivos, en pacientes pediátricos con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años (ver INDICACIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS):

- ✓ 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* resistentes a la vancomicina

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 comparador en pacientes pediátricos 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 derivación 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, 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 clearance de linezolid y exposición sistémica (ABC) en comparación con los adultos. En pacientes pediátricos con una respuesta clínica subóptima, en particular aquellos 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

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.

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

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

Medicamentos metabolizados 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 concomitante de linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de la (S) warfarina, que se metaboliza ampliamente por CYP2C9. Fármacos como la warfarina y la fenitoína, que son sustratos de CYP2C9, se pueden administrar con linezolid sin cambios en el régimen de dosificación.

Antioxidantes

Se estudió el potencial de interacciones medicamentosas con linezolid y los antioxidantes vitamina C y vitamina E en voluntarios sanos. A los sujetos se les administró una dosis oral de 600 mg de linezolid en el Día 1 y otra dosis de 600 mg de linezolid en el Día 8. Entre los Días 2 y 9, a los sujetos se les administró vitamina C (1000 mg/día) o vitamina E (800 UI/día). El $ABC_{0-\infty}$ de linezolid aumentó un 2,3% cuando se administró de forma simultánea con vitamina C y un 10,9% cuando se administró de forma simultánea con vitamina E. No se recomienda ajustar la dosis de linezolid durante la coadministración con vitamina C o vitamina E.

Inductores potentes del CYP3A4

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%]. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción. No se conoce en detalle el mecanismo de esta interacción y puede estar relacionado con la inducción de enzimas hepáticas. Otros inductores potentes de las enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) podrían provocar una disminución similar o menor en la exposición de linezolid.

Medicamentos antibacterianos

Aztreonam - Gentamicina

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

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

Algunas personas que reciben Zyvox pueden experimentar un aumento reversible de la respuesta presora a los agentes simpaticomiméticos de acción indirecta, vasopresores o dopaminérgicos. Se han estudiado específicamente fármacos de uso común como la fenilpropanolamina y la pseudoefedrina. Las dosis iniciales de agentes adrenérgicos, como dopamina o epinefrina, deben reducirse y titularse para lograr la respuesta deseada.

Tiramina: 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 Información para el paciente).

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

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

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.

Agentes serotoninérgicos

Dextrometorfano: 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 serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblores, rubor, diaforesis, hiperpirexia) en participantes normales que reciben linezolid y dextrometorfano.

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.

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 6 se muestra la incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento de todas las causales informadas en al menos el 1 % de los pacientes adultos en estos ensayos por dosis de ZYVOX.

Tabla 6. 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.

La Tabla 7 muestra la incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento de todas las causales notificadas en más del 1 % de los pacientes pediátricos (y en más de 1 paciente) en cualquiera de los grupos de tratamiento en los ensayos de fase 3 controlados con el comparador.

Tabla 7. 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 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 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 e incluyendo 600 mg cada 12 horas durante 28 días. En los estudios clínicos controlados con comparador, de Fase 3, el porcentaje de pacientes adultos que desarrolló un recuento de plaquetas considerablemente bajo (definido como menos que el 75% del límite inferior normal y/o basal) fue 2,4% (rango entre estudios: 0,3% a 10,0%) con Zyvox y 1,5% (rango entre estudios: 0,4% a 7,0%) con un comparador. En un estudio realizado en pacientes pediátricos hospitalizados, con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años, el porcentaje de pacientes que desarrolló un recuento de plaquetas substancialmente bajo (definido como menos que el 75% del límite inferior normal y/o basal) fue 12,9% con Zyvox y 13,4% con vancomicina. En un estudio realizado en pacientes pediátricos ambulatorios con edades entre los 5 y 17 años de edad, el porcentaje de pacientes que desarrolló un recuento plaquetario sustancialmente bajo fue 0% con Zyvox y 0,4% con cefadroxilo. La trombocitopenia asociada con el uso de Zyvox parece ser dependiente de la duración de la terapia (generalmente mayor de 2 semanas de tratamiento). Los recuentos de plaquetas en la mayoría de los pacientes retornaron al rango normal/basal durante el período de seguimiento. No se identificaron eventos adversos clínicos relacionados en los ensayos clínicos de Fase 3 en pacientes que desarrollaban trombocitopenia. Se identificaron eventos de hemorragia en pacientes con trombocitopenia en un programa de uso compasivo para Zyvox; la función de linezolid en estos eventos no puede determinarse (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

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 8, 9, 10 y 11.

Tabla 8. Porcentaje de Pacientes Adultos que Experimentaron por lo menos un Valor Hematológico de Laboratorio Considerablemente Anormal* en Ensayos 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 (x10 ³ /mm ³)	0,7	0,8	3,0	1,8
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	0,2	0,6	2,2	1,3
Neutrófilos (x10 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 9. 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

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

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

Prueba de laboratorio	Infecciones no complicadas de la Piel y de la Estructura cutánea [†]		Todas las demás indicaciones [‡]	
	ZYVOX	Cefadroxilo	ZYVOX	Vancomicina
Hemoglobina (g/dL)	0,0	0,0	15,7	12,4
Recuento de plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	0,0	0,4	12,9	13,4
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	0,8	0,8	12,4	10,3
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)	1,2	0,8	5,9	4,3

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

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

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

Tabla 11. Porcentaje de pacientes pediátricos que experimentaron al menos un valor de laboratorio de química sérica significativamente anormal* en ensayos clínicos controlados con comparador 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).
Se ha informado trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), anemia sideroblástica.
- Neuropatía periférica y neuropatía óptica que algunas veces progresa 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 informado síndrome serotoninérgico en pacientes que reciben agentes serotoninérgicos concomitantes, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y opioides, y Zyvox (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Convulsiones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Anafilaxis, angioedema, trastornos cutáneos ampollosos que incluyen reacciones adversas cutáneas severas (SCAR) tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson y vasculitis por hipersensibilidad.
- Se ha informado decoloración superficial de los dientes y de la lengua con el uso de linezolid. La decoloración de los dientes se eliminó con una limpieza dental profesional (desincrustación manual) en los casos con resultado conocido.
- Hipoglucemia, incluidos episodios sintomáticos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (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. Los signos clínicos de toxicidad aguda en animales fueron disminución de la actividad y ataxia en ratas y vómitos y temblores en perros tratados con 3000 mg/kg/día y 2000 mg/kg/día, respectivamente.

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:

LLD_Arg_USPIv43_31Jul2023_v2

Elaborado por Pfizer Pharmaceuticals LLC, Puerto Rico, EE.UU.
Acondicionado por Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg, Alemania.

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: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: 0800 266 7902

Fecha última revisión:

LPD: 31/Jul/2023

En Paraguay:

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

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

Tel.: 0098004410268

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

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

Venta bajo receta simple archivada

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_USPIv43_31Jul2023_v2
SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-08807247 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 11:09:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.22 11:09:26 -03:00