



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO.

Título del documento del producto: Linezolid

Documento del producto No: 742

Fecha: [24 de julio, 2008](#)

Sustituye a: Diciembre 21, 2007

Fecha efectiva: 24Jul2008

CDS Versión: 8.0

### 1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

ZYVOXID®

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tabletas con película de recubrimiento:

Cada tableta contiene 600 mg de linezolid

Solución para infusión:

Cada mL contiene 2 mg de linezolid

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas, solución para inyección.

### 4. DETALLES CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento alternativo de infecciones cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos susceptibles incluyendo aquellos asociados con bacteremia concurrentes como: Neumonía adquirida en comunidades y neumonía nosocomial, infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones del pie diabético, infecciones estreptocócicas, infecciones por Staphylococcus aureus resistente y sensible a meticilina, infecciones por Enterococos resistentes a Vancomicina. Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno Gram negativo. Utilización en niños.

## 4.2 Posología y método de administración

Los pacientes en quienes la terapia se inicia con linezolid en inyección, se pueden cambiar a linezolid en tabletas sin necesidad de ajustar la dosificación.

**Tabla 1. Recomendaciones de dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años)**

Indicación	Dosificación y vía de administración	Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluida la bacteremia concurrente	600 mg IV u oral* cada 12 horas†	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluida la bacteremia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluida la bacteremia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluidas las cepas resistentes a la vancomicina, y las que tienen bacteriemia concurrente	600 mg IV u oral* cada 12 horas	14 a 28

\* Dosificación oral usando linezolid en tabletas

† Los pacientes adultos con infecciones leves de piel y tejidos blandos se pueden tratar con 400 mg de linezolid por vía oral cada 12 horas.

**Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para los niños (desde el nacimiento hasta los 11 años de edad)**

Indicación	Dosificación y vía de administración	Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluida la bacteremia concurrente	10 mg/kg IV u oral† cada 8 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluida la bacteremia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluida la bacteremia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluidas las cepas resistentes a la vancomicina, y las que tienen bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV u oral† cada 8 horas	14 a 28

\* Los recién nacidos prematuros menores de 7 días de edad (edad gestacional menor de 34 semanas) tienen valores más bajos de depuración sistémica del linezolid y valores más grandes de ABC que muchos recién nacidos a término y bebés mayores. Hacia los 7 días de edad, los valores de depuración del linezolid y ABC son similares a los de los recién nacidos a término y bebés mayores.

† Dosificación oral usando linezolid en tabletas

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

**Pacientes con insuficiencia renal:** No se necesita hacer ajustes en la dosificación (véase la sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, Depuración de Creatinina,  $CL_{CR}$  < 30 mL/min): No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una exposición alta (hasta 10 veces) a los dos metabolitos primarios de linezolid en pacientes que tienen insuficiencia renal

grave, se debe usar con especial precaución linezolid en estos pacientes y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Dado que cerca de 30% de la dosis de linezolid se remueve durante 3 horas de hemodiálisis, el linezolid se deberá dar después de la diálisis a los pacientes que reciben este tratamiento. Los metabolitos primarios del linezolid se remueven hasta cierto punto con la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente más altas después de la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada.

En consecuencia, se deberá usar el linezolid con especial precaución en pacientes que tienen insuficiencia renal grave en diálisis y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

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

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Sin embargo, la información clínica es limitada y se recomienda usar el linezolid en estos pacientes sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico (Ver sección 5.2).

### **Linezolid en inyección**

El linezolid en inyección se administra en infusión intravenosa en un periodo de 30 a 120 minutos. **No se usará la bolsa de infusión intravenosa para conexiones en serie.** No se deben introducir aditivos en la solución intravenosa. Si el linezolid en inyección se va a dar al mismo tiempo con otro medicamento, cada fármaco se deberá administrar por separado, de conformidad con la dosificación y vía de administración recomendadas para cada producto.

El linezolid en inyección fue físicamente incompatible con los siguientes fármacos cuando se combinaron en administración simulada en Y: anfotericina B, clorpromazina HCl, diazepam, pentamidina isetionato, fenitoína sódica, eritromicina lactobionato y trimetoprim-sulfametoxazol.

El linezolid en inyección fue químicamente incompatible cuando se combinó con ceftriaxona sódica.

Soluciones de infusión compatibles:

Inyección de dextrosa al 5%

Inyección de cloruro de sodio al 0,9%

Inyección de lactato de Ringer

### **4.3 Contraindicaciones**

El linezolid está contraindicado en pacientes que previamente han demostrado hipersensibilidad al linezolid o a cualquiera de los demás componentes del producto.

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

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

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

A menos que los pacientes estén vigilados para detectar posibles aumentos de la presión sanguínea, linezolid no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis, y/o en pacientes que usen cualquiera de los tipos siguientes de medicamentos: simpatomiméticos de acción directa o indirecta (p. ej., pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstrictores (p. ej., epinefrina, norepinefrina), dopaminérgicos (p. ej., dopamina, dobutamina) (véase sección 4.5).

#### **Interacciones serotoninérgicas potenciales**

A menos que los pacientes se mantengan bajo observación cuidadosa para detectar signos y/o síntomas del síndrome por serotonina, linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide y/o a pacientes que estén tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT<sub>1</sub> para serotonina (triptanos), meperidina o buspirona (véase sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**

Con el fin de garantizar el uso racional del medicamento y reducir la posibilidad de resistencia, se recomienda que la iniciación del tratamiento se haga a nivel hospitalario.

En algunos pacientes que recibieron linezolid se informó de una mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Se debe considerar la vigilancia con cuadro hemático completo en los pacientes que corren un alto riesgo de hemorragia, que tienen mielosupresión preexistente, que reciben medicaciones concomitantes que pueden reducir los niveles de hemoglobina o el recuento o la función de las plaquetas, o que reciben linezolid durante más de 2 semanas.

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

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

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

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

Si sobrevienen síntomas de trastornos visuales, como cambios de la agudeza visual, cambios en la visión del color, visión borrosa, o defecto del campo visual, se recomienda practicar una evaluación oftalmológica cuanto antes. La función visual se debe vigilar en todos los pacientes que toman linezolid durante periodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que reporten la aparición de síntomas visuales cualquiera que sea la duración de la terapia con linezolid. En caso de que sobrevenga neuropatía periférica u óptica, se deberá evaluar la continuación del uso de linezolid en estos pacientes contra los posibles riesgos.

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

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

Se han producido informes espontáneos de síndrome de la serotonina asociado con la administración conjunta de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).

Cuando la administración concomitante de ZYVOX y agentes serotoninérgicos se considera apropiada desde el punto de vista clínico, los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia en busca de los signos y síntomas del síndrome de la serotonina como disfunción cognoscitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si ocurren signos o síntomas el médico debe considerar suspender bien sea uno o los dos agentes. Si el agente serotoninérgico concomitante se suspende, se pueden observar síntomas de discontinuación.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de rifampicina con linezolid produjo un descenso del 21% en la Cmax de linezolid y un decremento del 32% en el AUC de linezolid (véase sección 4.5). Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos Gram-negativos y no está indicado para el tratamiento de las infecciones Gram-negativas. Terapia Gram-negativa específica es requerida si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o sospechado. Linezolid debe ser utilizado con especial precaución en pacientes en alto riesgo de infecciones sistémicas que pueden llegar a ser fatales, tal como aquellas infecciones relacionadas con los catéteres venosos en las unidades de cuidado intensivo. Linezolid no es aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter.

### **Estudio Clínico en Infecciones del Torrente Sanguíneo Relacionadas con el Catéter**

#### **Por Gram-Positivas**

Un estudio clínico abierto, aleatorizado, fue realizado en pacientes adultos con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter por Gram-positivos, comparando linezolid (600 mg cada 12h IV/Vía Oral) con vancomicina 1 g IV cada 12h u oxacilina 2 g IV cada 6h/dicloxacilina 500 mg VO cada 6h con una duración de tratamiento de 7 a 28 días. Las tasas de mortalidad en este estudio fueron de 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para linezolid y el medicamento comparador, respectivamente. Basado en los resultados de una regresión logística, la proporción de la probabilidad estimada (odds ratio) es de 1,426 [95%CI 0,970, 2,098]. Mientras que la causalidad no ha sido establecida, esta desproporción observada ocurrió principalmente en los pacientes tratados con linezolid en quienes las infecciones fueron causadas por cualquier patógeno Gram-negativos, la mezcla de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos, o cuando no se identificó ningún patógeno al inicio (línea de base). Los pacientes asignados al azar para recibir linezolid que tenían solamente una infección Gram-positiva al inicio, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia Gram-positiva, presentaron una tasa de supervivencia similar al del agente comparativo.

### **4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

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

Se han producido unos muy pocos informes espontáneos del síndrome de la serotonina con la administración conjunta de linezolid y agentes serotoninérgicos (véase 4.4).

**Antibióticos:** La farmacocinética del linezolid no se alteró cuando se administró al mismo tiempo bien sea con aztreonam o con gentamicina. El efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid se estudió en 16 varones adultos sanos voluntarios que recibieron 600 mg linezolid dos veces al día por 2.5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. La rifampicina disminuyó la C<sub>max</sub> de linezolid en 21% en promedio [90% CI, 15, 27] y el AUC en 32% en promedio [90% CI, 27, 37]. Se desconocen el mecanismo de esta interacción y la importancia clínica (véase sección 4.4).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con linezolid no mostraron evidencia de efectos teratogénicos. Se observó toxicidad fetal leve en ratones únicamente en niveles de dosis tóxicas para las madres. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó por disminución del peso corporal fetal y menor osificación de las estérnebras (lo cual se ve a menudo en asociación con la disminución del peso corporal). En ratas se observaron menor supervivencia de los cachorros y retardos leves de la maduración. Cuando estos cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible y relacionado con la dosis sobre las pérdidas dadas antes a la implantación.

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

El linezolid disminuye la fertilidad de las ratas macho.

El linezolid pasó a la leche materna de ratas lactantes de laboratorio. Sin embargo, no se sabe si el linezolid se excreta por la leche humana. En consecuencia, se debe tener precaución cuando se administra linezolid a mujeres en lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**

No se ha hecho una evaluación sistemática del efecto del linezolid sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

#### **4.8 Efectos indeseables**

Estudios clínicos: Los siguientes son los eventos adversos que se consideró que estaban relacionados con el fármaco en estudios clínicos controlados con una incidencia de por lo menos 1%:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal/cólicos/distensión, diarrea, náuseas, vómito.

Infecciones e infestaciones: Moniliasis.

Investigaciones: Anomalías de las pruebas de hematología, anomalías de las pruebas de función hepática.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, alteración del gusto.

Posteriores al mercadeo:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia reversibles.

Trastornos oculares: En pacientes tratados con linezolid se han informado casos de neuropatía óptica que en ocasiones avanza hasta la pérdida de la visión. Estos informes se han dado principalmente en pacientes tratados por periodos mayores que la duración recomendada del tratamiento de 28 días (véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Acidosis láctica. (véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica, convulsiones (véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Erupción, angioedema. Se han recibido muy raros informes de trastornos ampollosos de la piel como aquellos descritos en el síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos gastrointestinales: decoloración de la lengua. Muy raramente se ha reportado decoloración superficial de los dientes con el uso del linezolid. Este cambio en la coloración de los dientes se pudo remover con un proceso de limpieza dental profesional (decapado manual) en los casos en los que se conoce el desenlace.

#### **4.9 Sobredosis**

En el evento de una sobredosificación, se aconseja tomar medidas de soporte con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis elimina cerca de 30% de la dosis de linezolid.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**



## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

### **Propiedades generales**

El linezolid es un agente antibacteriano sintético que pertenece a la nueva familia de antimicrobianos, las oxazolidinonas. Tiene actividad *in vitro* contra bacterias aerobias Gram-positivas, algunas bacterias Gram-negativas y microorganismos anaerobios. El linezolid causa una inhibición selectiva de la síntesis de las proteínas bacterianas por medio de un singular mecanismo de acción. Específicamente, se une a un lugar en el ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) e impide la formación de un complejo de iniciación 70S funcional que es un componente esencial del proceso de translación.

### **Susceptibilidad**

Sólo los microorganismos relevantes a las indicaciones clínicas dadas se presentan aquí.

### **Categoría**

Organismos susceptibles

#### **Aerobios Gram positivos:**

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus*\*

Estafilococos coagulasa negativos

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

Estreptococos del grupo C

Estreptococos del grupo G

#### **Anaerobio Gram positivos:**

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus anaerobius*

*Peptostreptococcus* species

Organismos resistentes

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria* species

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas* species

\*Se ha demostrado eficacia clínica para los aislamientos susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### **Absorción**

El linezolid se absorbe rápida y extensamente luego de la dosificación oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2 horas siguientes a la dosificación. La biodisponibilidad oral absoluta del linezolid

(dosificación oral e intravenosa en un estudio cruzado) es completa (cercana al 100%). La absorción no se ve afectada en grado significativo por los alimentos.

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

En otro estudio realizado después de la dosificación oral de 600 mg dos veces al día hasta el estado de equilibrio, se determinó que la  $C_{m\acute{a}x.}$  y la  $C_{m\acute{i}n.}$  fueron de 21,2 [5,8] mg/L y 6,15 [2,94] mg/L, respectivamente. Las condiciones del estado de equilibrio se alcanzan hacia el segundo día de la dosificación.

### ***Distribución***

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

Se han determinado las concentraciones del linezolid en diversos fluidos de un número limitado de sujetos en estudios en voluntarios luego de la dosificación múltiple. La proporción del linezolid en saliva y sudor con respecto al plasma fue de 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente. La proporción para el fluido de revestimiento epitelial y las células alveolares del pulmón fue de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, cuando se midió en el estado estable para la  $C_{m\acute{a}x.}$  del estado de equilibrio, respectivamente.

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

### ***Metabolismo***

El linezolid se metaboliza en principio por oxidación del anillo morfolínico cuyo resultado principal es la formación de dos derivados inactivos de anillo abierto del ácido carboxílico; el metabolito de ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) y el metabolito de hidroxietil glicina (PNU-142586). El metabolito de hidroxietil glicina (PNU-142586) es que predomina en la especie humana y se cree que se forma a partir de un proceso no enzimático.

El metabolito de ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) es menos abundante. Se han caracterizado otros metabolito menores e inactivos.

### ***Eliminación***

En pacientes que tienen función renal normal o insuficiencia renal de leve a moderada, el linezolid se excreta principalmente en condiciones del estado de equilibrio en la orina en forma de PNU-142586 (40%), fármaco primario (30%) y PNU-142300 (10%). Prácticamente no se encuentra fármaco primario en las

heces, en tanto que aproximadamente 6% y 3% de cada dosis aparece como PNU-142586 y PNU-142300, respectivamente. La vida media de eliminación del linezolid es en promedio de 5-7 horas.

La depuración no renal es de alrededor de 65% de la depuración total del linezolid. Se observa un pequeño grado de depuración no lineal al aumentar las dosis de linezolid. Esto parece deberse a una depuración renal y no renal más baja con concentraciones más altas de linezolid. Con todo, la diferencia en la depuración es pequeña y no se refleja en la aparente eliminación de la vida media

### ***Poblaciones especiales***

Pacientes con insuficiencia renal: Después de dosis únicas de 600 mg, se presentó un aumento de 7-8 veces en la exposición a los dos metabolitos primarios del linezolid en el plasma de pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, depuración de creatinina < 30 mL/min.). No obstante, no hubo aumento en el ABC del fármaco primario. Si bien existe algún grado de eliminación de los principales metabolitos del linezolid con la hemodiálisis, los niveles plasmáticos de los metabolitos después de dosis únicas de 600 mg siguieron estando considerablemente más altos después de la diálisis que lo observado en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal grave, 21 de los cuales se encontraban en programa regular de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas pico de los dos principales metabolitos después de varios días de dosificación fueron cerca de 10 veces más grandes que los observados en pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos pico del linezolid no se vieron afectados.

No se ha establecido el significado clínico de estas observaciones ya que los datos de seguridad disponibles en la actualidad son limitados (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: La información limitada indica que la farmacocinética del linezolid, el PNU-142300 y el PNU-142586 no se alteran en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (es decir, clases A o B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética del linezolid en pacientes con insuficiencia hepática grave (es decir, clase C de Child-Pugh). Sin embargo, como el linezolid se metaboliza por un proceso no enzimático, no es de esperar que el deterioro de la función hepática cause alteraciones significativas del metabolismo (ver sección 4.2).

Niños y adolescentes (< 18 años de edad): En adolescentes (12 a 17 años de edad), la farmacocinética del linezolid fue similar a la del adulto después de una dosis de 600 mg. En consecuencia, los adolescentes que reciben 600 mg cada 12 horas tendrán una exposición similar a la observada en adultos que reciben la misma dosificación.

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

En recién nacidos hasta de 1 semana de edad, la depuración sistémica del linezolid (basada en peso corporal) aumenta con rapidez en la primera semana de vida. Por esta razón, los recién nacidos que reciben 10 mg/kg cada 8 horas tendrán la mayor exposición sistémica en el primer día después del nacimiento.

Sin embargo, no es de esperar una acumulación excesiva con este régimen de dosificación durante la primera semana de vida por cuanto la depuración aumenta con rapidez en ese periodo.

Pacientes ancianos: La farmacocinética del linezolid no se altera en grado significativo en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Mujeres: Las mujeres tienen un volumen de distribución ligeramente menor que los varones y la depuración media se reduce en cerca de 20% cuando se hace la corrección del peso corporal.

Las concentraciones plasmáticas son más altas en las mujeres y esto se puede atribuir en parte a las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, debido a que la vida media del linezolid no difiere en grado significativo en varones y mujeres, no es de esperar que las concentraciones plasmáticas en estas últimas se eleven de forma sustancial por encima de las que se sabe que son bien toleradas y, por ende, no se necesita hacer ajustes en la dosificación.

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

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

Las ratas que habían alcanzado la madurez sexual mostraron una ligera reducción de la fertilidad luego del tratamiento oral en su etapa juvenil prolongada durante la mayor parte de su periodo de desarrollo sexual (50 mg/kg/día desde los 7 a 36 después del nacimiento, y 100 mg/kg/día desde los días 37 a 55), con exposiciones de hasta 1,7 veces la media del ABC en niños de 3 meses a 11 años. La reducción de la fertilidad no se observó luego de periodos más cortos de tratamiento *in utero* hasta el periodo neonatal inicial (día 6 de gestación hasta día

postnatal 5), exposición neonatal (días 5 a 21 postnatal), o exposición en la etapa juvenil (días postnatales 22 a 35). Se observaron reducciones reversibles de la motilidad espermática y alteración de la morfología de los espermatozoides en ratas tratadas en los días postnatales 22 a 35.

Los estudios de toxicidad de la reproducción en ratones y ratas no arrojaron evidencia de efectos teratogénicos con niveles de exposición 4 veces o su equivalente, respectivamente, los esperados en los seres humanos. Las mismas concentraciones de linezolid ocasionaron toxicidad materna en los ratones y se relacionaron con aumento de la muerte embrionaria incluidas las pérdidas de camadas completas, disminución del peso corporal fetal y una exacerbación de la predisposición genética normal a las variaciones esterales en la cepa de ratones. En las ratas se observó una leve toxicidad materna con exposiciones más bajas que las exposiciones clínicas esperadas. Se observó toxicidad fetal leve, manifestada por disminución del peso corporal fetal, menor osificación de las estérneas, menor supervivencia de los cachorros y leves retardos de la maduración.

Cuando estos cachorros se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible relacionado con la dosis de la pérdida previa a la implantación con la consiguiente disminución de la fertilidad.

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

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

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

nervio óptico informada en ratas que envejecen y puede suponer una exacerbación de un cambio de trasfondo común.

## **6 DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Vida útil**

ZYVOXID<sup>®</sup> 2mg/mL Solución inyectable: 36 meses.

ZYVOXID<sup>®</sup> 600 mg Tabletas recubiertas: 36 meses.

### **6.2 Precauciones especiales para el almacenamiento**

ZYVOXID<sup>®</sup> 2mg/mL Solución inyectable: Conservar a temperatura inferior a 30°C.  
No congelar.

ZYVOXID<sup>®</sup> 600 mg Tabletas recubiertas: Conservar a temperatura inferior a 30°C.

### **6.3 Naturaleza y contenido del recipiente**

ZYVOXID<sup>®</sup> 2mg/mL Solución inyectable: Bolsa primaria de membranas multicapas (EXCEL) de 300 mL (600 mg) con ensamble para acoplar a venoclisis y una segunda bolsa de foil laminado

ZYVOXID<sup>®</sup> 600 mg Tabletas recubiertas: Blister PVC/Aluminio en caja.

### **6.4. REGISTRO SANITARIO.**

ZYVOXID<sup>®</sup> 600 mg Tabletas recubiertas: INVIMA M-014726

Válido hasta: 05-Octubre-2010

ZYVOXID<sup>®</sup> 600 mg Tabletas recubiertas: IINVIMA M-014719.

Válido hasta: 05-Octubre-2010

## Document Approval Record

**Document Name:**

Linezolid injections tablets(Zyvoxid)\_LLD\_No\_742\_24Jul2008\_Actualizacion indicaciones\_Ago2010\_Final.doc

**Document Title:**

Linezolid injections tablets(Zyvoxid)\_LLD\_No\_742\_24Jul2008\_Actualizacion indicaciones\_Ago2010\_Final.doc

**Signed By:**

**Date(GMT)**

**Signing Capacity**

Gantiva, Mauricio

26-Oct-2010 15:54:59

Quality Assurance Approval