



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYVOX[®] Suspensión Oral 100 mg/ 5 mL
ZYVOX[®] Solución Inyectable 2mg/mL
ZYVOX[®] Comprimidos Recubiertos 600 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

ZYVOX[®] Suspensión Oral 100 mg/ 5 mL
ZYVOX[®] Solución Inyectable 2mg/mL
ZYVOX[®] Comprimidos Recubiertos 600 mg

2. COMPOSICIÓN

ZYVOX[®] Solución Inyectable es suministrado como una solución isotónica estéril lista para usar mediante perfusión intravenosa. Cada mL contiene 2 mg/mL de linezolida.

ZYVOX[®] Comprimidos para administración oral contienen 600 mg de linezolida como comprimidos recubiertos.

ZYVOX[®] para Suspensión Oral es suministrado como un polvo granulado con sabor a naranja para ser reconstituido en una suspensión para administración oral. Luego de su reconstitución, cada 5 mL contiene 100 mg de linezolida.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos, solución inyectable, polvo para suspensión oral.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Las formulaciones de ZYVOX[®] están indicadas en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados.

Infecciones por *Enterococcus faecium* Resistente a Vancomicina, incluyendo casos con bacteremia concomitante.

Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y susceptibles a meticilina), o *Streptococcus pneumoniae* [Incluyendo cepas resistentes a múltiples drogas (SPRMD*)].

Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, incluyendo infecciones de pie diabético sin osteomielitis concomitante, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*. ZYVOX[®] no ha sido estudiado en el tratamiento de úlceras de decúbito.

Infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y susceptibles a meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* [Incluyendo cepas resistentes a múltiples drogas (SPRMD*)]. incluyendo casos con bacteremia concomitante, o por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y susceptibles a meticilina).

Linezolid no está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas. Si un patógeno Gram-negativo concomitante es documentado o sospechado es crítico que la terapia contra Gram-negativos específica sea iniciada inmediatamente (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones).

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la efectividad de ZYVOX[®] y de otras drogas antibacterianas, ZYVOX[®] deberá ser usado sólo para tratar o prevenir infecciones que demuestren o sean firmemente sospechosas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad están disponibles ellas deberán ser consideradas para seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, los patrones de epidemiología local y susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

*SPRMD (*Streptococcus pneumoniae* Resistente a Múltiples Drogas) se refiere a la resistencia aislada a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda generación, macrólidos tetraciclinas y sulfametoxazol/trimetropin.

4.2. Posología y método de administración

Las dosificaciones recomendadas para las formulaciones de ZYVOX® en el tratamiento de infecciones se describen en la Tabla.

Tabla Pautas de Dosificación para ZYVOX®

| Infección* | Dosificación y Ruta de Administración | | Duración del Tratamiento Recomendado (días consecutivos) |
|--|--|---|--|
| | Pacientes Pediátricos† (desde el nacimiento a los 11 años de edad) | Adultos y Adolescentes (12 años y mayores) | |
| Infección complicada de la piel y de la estructura de la piel | 10 mg/kg IV u oral‡ c/8h | 600 mg IV u oral‡ c/12h | 10 a 14 |
| Neumonía adquirida en la comunidad incluyendo bacteremia concurrente | | | |
| Neumonía nosocomial | | | |
| Infecciones por <i>Enterococcus faecium</i> vancomicina resistente incluyendo bacteremia concurrente | 10 mg/kg IV u oral ‡ c/8h | 600 mg IV u oral ‡ c/12h | 14 a 28 |
| Infecciones no complicadas de la piel y estructura de la piel | < 5 años: 10mg/kg oral ‡ c/8h 5 a 11 años: 10mg/kg oral ‡ c/12h | Adultos: 400mg oral‡ c/12h Adolescentes: 600mg oral‡ c/12h | 10 a 14 |

* Debido a los patógenos designados. (Ver INDICACIONES Y USOS)

† **Neonatos < de 7 días:** La mayoría de los neonatos pre-término < de 7 días de edad (edad gestacional < a 34 semanas) tienen valores de clearance de linezolid sistémicos menores y valores de AUC más grandes que muchos neonatos de término e infantes mayores. Estos neonatos debieran ser iniciados con un régimen de dosificación de 10mg/kg c/12h. Consideraciones pueden ser dadas para usar un régimen de 10mg/kg c/8h en neonatos con una respuesta clínica sub-óptima. Todos los pacientes neonatos deben recibir 10mg/kg c/8h por 7 días de vida (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones Especiales, Pediátricas).

‡ Dosificación oral usando ya sea ZYVOX® comprimidos o suspensión oral.

Los pacientes adultos con infección causada por SAMR (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) deben ser tratados con ZYVOX® 600mg c/12h.

En una experiencia clínica limitada, 5 de 6 (83%) de los pacientes pediátricos con infecciones debidas a patógenos Gram-positivos con CIMs de 4 µg/mL tratados con ZYVOX® tuvieron cura clínica. Sin embargo, los pacientes pediátricos exhiben una variabilidad más amplia en el clearance de linezolid y en la exposición sistémica (AUC) comparada con los adultos. En pacientes pediátricos con una respuesta clínica sub-óptima, particularmente aquellos con patógenos con CIM de 4 µg/mL, la exposición sistémica más baja, el sitio y severidad de la infección, y la condición médica precedente deberán ser considerados cuando se está evaluando la respuesta clínica.

En ensayos clínicos controlados, la duración del tratamiento definida en el protocolo para todas las infecciones fluctuó entre 7 y 28 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico

tratante basada en el sitio y la severidad de la infección, y considerando la respuesta clínica del paciente.

No es necesario ningún ajuste en la dosis cuando se cambia de la administración intravenosa a la administración oral. Los pacientes cuya terapia se inició con ZYVOX[®] Solución inyectable pueden ser cambiados a ZYVOX[®] Comprimidos o Suspensión Oral a discreción del médico, cuando resulte clínicamente indicado.

4.3. Contraindicaciones

El uso de las formulaciones de ZYVOX[®] está contraindicado en pacientes que tienen una hipersensibilidad conocida a linezolidina o a alguno de los otros componentes del producto.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa

Linezolidina no debe utilizarse en pacientes que estén tomando algún medicamento que inhiba las monoamino oxidasas A o B (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazida) o dentro de dos semanas de tomar tales medicamentos.

Elevación de la Presión Arterial Producida por Potenciales Interacciones

A menos que los pacientes sean monitoreados por potenciales incrementos en la presión arterial, linezolidina no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis y/o pacientes que toman alguno de los siguientes tipos de medicamentos: agentes simpaticomiméticos de acción directa e indirecta (por ejemplo, pseudoefedrina), agentes vasopresores (por ejemplo, adrenalina, noradrenalina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, dopamina, dobutamina).

Potenciales Interacciones Serotoninérgicas

A menos que los pacientes sean cuidadosamente observados para detectar signos y/o síntomas de síndrome serotoninérgico, linezolidina no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes que toman alguno de los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor serotonina 5-HT₁ (triptanos), meperidina o buspirona (Ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Se ha reportado mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia en algunos pacientes a los que se les administró linezolidina.^{11,12} Debe considerarse un monitoreo del conteo completo de las células sanguíneas para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, que tengan una mielosupresión preexistente, que reciban medicamentos de manera simultánea que puedan disminuir los niveles de hemoglobina o el conteo o la función de las plaquetas, o que reciban linezolidina por más de 2 semanas.

Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo el linezolidina, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal.

Se ha reportado diarrea asociada al *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo linezolidina, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que conduce a un sobrecrecimiento de *C. difficile*.⁶⁴⁻⁷⁷

C. difficile produce toxinas A y B, lo que contribuye al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan una mayor morbilidad y mortalidad, dado que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir de una colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se debe hacer un seguimiento cuidadoso del historial clínico, dado que se ha informado la ocurrencia de DACD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.⁶⁴⁻⁷⁷

Se ha informado neuropatía periférica y óptica en pacientes tratados con linezolid, principalmente aquellos pacientes que han recibido el tratamiento por un período mayor a la máxima duración recomendada de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que progresaron a pérdida de la visión, los pacientes fueron tratados por períodos extendidos mayores a la duración máxima recomendada.⁴⁴

Si se presentan síntomas de deficiencia visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en el color de la visión, visión borrosa o defectos en el campo visual, se recomienda realizar una evaluación oftalmológica de forma expedita. Deben monitorearse las funciones visuales en todos los pacientes a los que se les administre linezolid por períodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que indiquen nuevos síntomas visuales sin importar la duración de la terapia con linezolid.⁵⁰ Si se presenta neuropatía óptica o periférica, el uso sostenido de linezolid en estos pacientes debe sopesarse tomando en cuenta los riesgos potenciales.⁴⁴

Se ha informado acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen náuseas o vómito recurrentes, acidosis inexplicable o un bajo nivel de bicarbonato durante la administración de linezolid deben recibir atención médica inmediatamente.⁴⁵

En muy pocas ocasiones se han informado convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos se indicaron antecedentes de convulsiones o de factores de riesgo de convulsiones.⁵¹

Se ha reportado síndrome de la serotonina espontáneo asociado con la administración simultánea de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).⁴⁹

Cuando la administración de ZYVOX de manera conjunta con agentes serotoninérgicos sea clínicamente apropiada, debe observarse cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas del síndrome de la serotonina, tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y falta de coordinación. Si se presentan señales o síntomas, los médicos deben considerar interrumpir la administración de uno de los agentes. Pueden observarse síntomas de abstinencia si se retira el agente serotoninérgico concomitante.⁴⁹

En voluntarios saludables, la administración conjunta de rifampicina con linezolid resultó en una disminución del 21% en C_{max} de linezolid y una disminución del 32% en el ABC de linezolid (consulte la Sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.⁷⁹

La linezolid no tiene actividad clínica contra patógenos gramnegativos, y no está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas. Se requiere una terapia con cobertura gramnegativa específica si se documenta o se sospecha de un patógeno gramnegativo concomitante. La linezolid debe usarse con especial precaución en pacientes con un alto riesgo de enfermedades sistémicas que pongan en peligro la vida, tales como las infecciones relacionadas a los catéteres venosos centrales en las unidades de cuidados intensivos. El tratamiento con linezolid no está aprobado para pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas al catéter.^{62,63}

Administración Intravenosa

ZYVOX[®] solución inyectable está disponible en bolsas de perfusión listas para usar, de uso único. Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado antes de su administración. Controle las fugas por minuto apretando con firmeza la bolsa. Si se detectan fugas elimine la solución debido a que esterilidad puede encontrarse afectada.

ZYVOX[®] solución inyectable debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 a 120 minutos. **No usar esta bolsa de perfusión intravenosa en conexiones en serie.** No deben introducirse aditivos dentro de esta solución. Si ZYVOX[®] Inyección solución inyectable es administrado concomitantemente con otra droga, cada droga debe ser administrada en forma separada de acuerdo con la dosis y ruta de administración recomendadas para cada producto. En particular, se produjeron incompatibilidades físicas cuando ZYVOX[®] solución inyectable fue combinado con las siguientes drogas durante una administración simulada utilizando un conector Y: anfotericina B, clorpromazina HCl, diazepam, pentamidina isotionato, eritromicina lactobioanto, fenitoína sódica⁴⁰ y trimetoprim-sulfametoxazol⁴¹. Adicionalmente se produjo incompatibilidad química cuando se combinó ZYVOX[®] solución inyectable con ceftriaxona sódica.⁴²

Si se utiliza la misma línea intravenosa para una perfusión secuencial de varias drogas, la línea debe ser lavada antes y después de la perfusión de ZYVOX[®] solución inyectable con una solución de perfusión compatible con ZYVOX[®] solución inyectable y con cualquier otra droga o drogas administradas a través de esta línea común.

Soluciones Intravenosas Compatibles⁴³

Dextrosa Inyectable al 5%, USP

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP

Solución Ringer Lactato Inyectable, USP

Ensayo clínico de infecciones por grampositivas en el torrente sanguíneo relacionadas al catéter

Se realizó un ensayo clínico abierto y aleatorizado en pacientes adultos con infecciones por grampositivas en el torrente sanguíneo relacionadas al catéter, en donde se comparó la linezolidina (600 mg q12h IV/PO) con la vancomicina 1 g IV q12h u oxacilina 2 g IV q6h/dicloxacilina 500 mg PO q6h en un tratamiento con duración de 7 a 28 días. Los índices de mortalidad en este estudio fueron 78/363 (21,5 %) y 58/363 (16,0 %) con la linezolidina y el comparador respectivamente. Con base en los resultados de una regresión logística, el índice de probabilidades estimado es de 1.426 [IC del 95% 0,970, 2,098]. Aunque no se ha podido establecer la causalidad, el desequilibrio observado ocurrió principalmente en pacientes tratados con linezolidina en los que al inicio se identificaron patógenos gramnegativos, patógenos gramnegativos y grampositivos mezclados, o no se identificó ningún patógeno. Los pacientes aleatorizados para el linezolidina que tenían sólo una infección por grampositivos al inicio, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteremia por grampositivos, presentaron un índice de supervivencia similar al comparador.^{62,63}

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Linezolida es un inhibidor no selectivo, débil y reversible de la monoamina oxidasa²¹⁻²⁷. Por lo tanto, algunos pacientes a los que se les administre linezolida pueden experimentar una leve mejora reversible de la respuesta vasopresora inducida por la pseudoefedrina HCl²⁸ o fenilpropanolamina HCl²⁹. Las dosis iniciales de agentes adrenérgicos, como la dopamina o antagonistas de la dopamina, deben reducirse y graduarse para lograr la respuesta deseada.

Se han informado muy pocos casos de síndrome de la serotonina ante la administración simultánea de linezolida y agentes serotoninérgicos. (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)⁴⁹

Antibióticos: La farmacocinética de linezolida no se vio alterada cuando se administró junto con aztronam¹⁸ o gentamicina¹⁹. El efecto del rifampicina en la farmacocinética del linezolida se estudió en dieciséis voluntarios adultos saludables de sexo masculino a los que se les administraron 600 mg de linezolida dos veces al día por 2,5 días con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día por 8 días. La rifampicina disminuyó el Cmax y ABC de linezolida en un promedio de 21% [IC del 90%, 15, 27] y un promedio de 32% [IC del 90%, 27, 37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y su relevancia clínica. (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)⁷⁹

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios reproductivos realizados en ratones¹³ y ratas¹⁴ tratados con linezolida no mostraron evidencias de efectos teratogénicos. Se observó una toxicidad fetal leve en ratones sólo en niveles de dosis tóxicos para la madre. En ratas se manifestó toxicidad fetal como una disminución del peso corporal fetal y una osificación reducida del esternón (que se observa con frecuencia en asociación con la disminución del peso corporal). Se presentó una baja supervivencia de cachorros y leves retrasos madurativos en ratas¹⁵. Durante el apareamiento, estos mismos cachorros presentaron evidencia de un aumento reversible de pérdidas previas a la implantación relacionadas a la dosis¹⁶. No existen estudios adecuados y bien controlados realizados con mujeres embarazadas. Por lo tanto, linezolida debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Linezolida disminuyó la fertilidad en ratas macho^{14, 17, 18}.

Linezolida se transfirió a la leche materna de ratas de laboratorio durante la lactancia¹⁹. Se desconoce si la linezolida es excretada en la leche humana. Por lo tanto, linezolida debe administrarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de linezolida en la capacidad para conducir y operar maquinaria.

4.8. Efectos indeseables

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento |
|--------------------------------------|------------------------------------|
|--------------------------------------|------------------------------------|

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones | moniliasis ⁺²⁰ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | pancitopenia ^{*^} , leucopenia ^{*^} , trombocitopenia ^{*^} , anemia ^{*^} , anemia sideroblástica ^{‡80} |
| Trastornos del sistema inmunitario | anafilaxia ^{*47} |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | acidosis láctica ^{*^45} |
| Trastornos del sistema nervioso | convulsiones ^{*^} , neuropatía periférica ^{*^44} , dolor de cabeza ⁺ , alteración del gusto ⁺ |
| Trastornos del ojo | neuropatía óptica ^{*^a44} |
| Trastornos gastrointestinales | vómitos ⁺²⁰ , diarrea ⁺ , náuseas ⁺ , dolor abdominal ⁺ , calambres abdominales ⁺ , distensión abdominal ⁺ , decoloración de la lengua ^{*78} , decoloración superficial de los dientes ^{*b} |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | trastornos cutáneos ampollosos incluidas reacciones adversas cutáneas severas (como necrólisis epidérmica tóxica ^{*80} y síndrome de Stevens-Johnson ^{*48}), angioedema ^{*46} , erupción ^{*52} |
| Pruebas complementarias | pruebas hematológicas anormales ⁺ , pruebas de función hepática anormales ⁺ |

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

* RAM identificada post-comercialización

‡ Principalmente informado en pacientes que reciben linezolidina durante más del período máximo recomendado de 28 días

[^] Consultar sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

^a Algunas veces progresa a pérdida de la visión, se ha informado en pacientes tratados con linezolidina. Principalmente estos informes han sido en pacientes tratados durante más del período máximo recomendado de 28 días

^b La decoloración fue extraíble con limpieza dental profesional (desincrustación manual) en casos con resultado conocido.

4.9. Sobredosis

En el caso de una sobredosis, se recomienda brindar cuidados paliativos con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de una dosis de linezolidina.³²

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

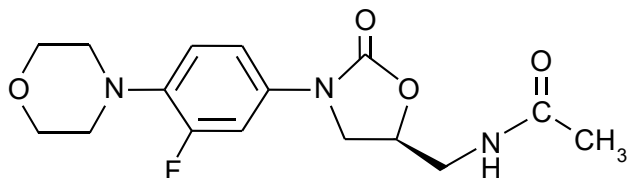
5.1. Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales

Linezolidina es un agente antibacteriano sintético que pertenece a una nueva clase de agentes antimicrobianos, las oxazolidinonas. Tiene actividad in vitro contra bacterias grampositivas aerobias, algunas bacterias gramnegativas y microorganismos anaerobios. Linezolidina inhibe selectivamente la síntesis de proteínas bacterianas mediante un mecanismo de acción único. Específicamente, se une a un sitio en el ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) y evita la formación de un complejo de iniciación 70S funcional, que es un componente esencial del proceso de traducción.

ZYVOX® solución inyectable, ZYVOX® comprimidos y ZYVOX® para Suspensión Oral contienen linezolidina, el nombre químico para linezolidina es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolinidil] metil]-acetamida.

La fórmula empírica es C₁₆H₂₀FN₃O₄. Su peso molecular es 337,35 y su estructura química se representa a continuación:



Susceptibilidad

Aquí sólo se presentan microorganismos relevantes para las indicaciones clínicas dadas.

| Categoría |
|--|
| <u>Organismos susceptibles</u> Aerobios grampositivos: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Staphylococci coagulasa negativos <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Estreptococos del grupo C Estreptococos del grupo G Anaerobios grampositivos: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Especies de <i>Peptostreptococcus</i> |
| <u>Organismos resistentes</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Especies de <i>Pseudomonas</i> |

*Se ha demostrado la eficacia clínica en aislados susceptibles bajo indicaciones clínicas aprobadas

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Linezolid es rápida y extensamente absorbida después de una dosis oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 100%. Por lo tanto, linezolid puede administrarse vía oral o intravenosa sin ajuste de la dosis. La absorción no se ve afectada significativamente por los alimentos, y la absorción de la suspensión oral es similar a la lograda con los comprimidos recubiertos con película

El C_{max} y C_{min} de linezolid en plasma (media y [SD]) en estado estable después de una dosis intravenosa de 600 mg dos veces al día han sido determinados en 15,1 [2,5] mg/l y 3,68 [2,68] mg/l, respectivamente.

En otro estudio realizado después de una dosis oral de 600 mg diariamente dos veces al día hasta el estado estable, se determinó el C_{max} y el C_{min} en 21,2 [5,8] mg/l y 6,15 [2,94] mg/l, respectivamente. Las condiciones de estado estable se alcanzan al segundo día de la dosis

Distribución: El promedio del volumen de distribución de linezolidina en el estado estacionario tiene un valor promedio entre 40 a 50 litros en voluntarios adultos sanos. La unión a proteínas plasmáticas de linezolidina es de aproximadamente 31% y es independiente de la concentración.

Se han determinado concentraciones de linezolidina en diversos fluidos a partir de un número limitado de sujetos en estudios de Fase 1 con voluntarios luego de dosis múltiples de linezolidina. La proporción de linezolidina en la saliva respecto al plasma fue de 1,2 a 1 y para el sudor con respecto al plasma fue de 0,55 a 1. El índice de fluido del revestimiento epitelial y de células alveolares del pulmón fue de 4,5 a 1,0 y 0,15 a 1,0 cuando se midió en estado estable y la C_{max}, respectivamente.

La información farmacocinética generada a partir de pacientes pediátricos con derivaciones ventriculoperitoneales presentó concentraciones variables de linezolidina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de dosis únicas y múltiples de linezolidina; las concentraciones terapéuticas no se alcanzaron o mantuvieron de manera constante en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por lo tanto, no se recomienda el uso de linezolidina para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infección del sistema nervioso central⁵³.

Metabolismo: Linezolidina es metabolizada fundamentalmente mediante la oxidación del anillo morfolina, lo que resulta en dos metabolitos inactivos que contienen un ácido carboxílico de anillo abierto: el ácido aminoetoxicético metabolito (A) y el hidroxietilglicina metabolito (B). La formación del metabolito B es mediado por un mecanismo de oxidación química no enzimática in vitro y es el más abundante. El metabolito A es menos abundante. Se han caracterizado otros metabolitos menores e inactivos.

Excreción: En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada, linezolidina se excreta principalmente bajo condiciones de estado estacionario, aproximadamente un 30% de la dosis aparece en la orina como linezolidina, 40% como metabolito B y 10% como metabolito A. El clearance renal de linezolidina es bajo (promedio 40 mL/min) y sugiere una reabsorción tubular neta. Virtualmente no hay aparición de linezolidina en las heces, aunque aproximadamente 6% de la dosis aparece en las heces como metabolito B y 3% como metabolito A.

El clearance no renal da cuenta de aproximadamente 65% del clearance total de linezolidina. Se ha observado un pequeño grado de no linealidad en el clearance con dosis crecientes de linezolidina, lo cual parece deberse a un clearance renal y no renal más bajo de linezolidina a concentraciones más altas. Sin embargo, la diferencia en el clearance resulta pequeña y no fue reflejada en la vida media de eliminación aparente.

Poblaciones Especiales

Geriatrica: La farmacocinética de linezolidina no resulta significativamente alterada en pacientes ancianos (65 años o más). Por lo tanto, no es necesario un ajuste en la dosis para pacientes geriátricos.

Pediátrica:

La farmacocinética de Linezolidina a continuación de una dosis simple de 600 mg fue investigada en pacientes pediátricos en un rango de edad desde su nacimiento hasta que cumplieron 17 años de edad (incluyendo prematuros y neonatos de término), en sujetos adolescentes sanos desde los 12 a los 17 años y en pacientes pediátricos en un rango de edad desde 1 semana a los 12 años.

Fueron observados valores de AUC promedios diarios similares en pacientes pediátricos desde el nacimiento a los 12 años de edad, dosificados cada 8 horas (cada 8h) relativo a adolescentes o adultos dosificados cada 12 horas (cada 12h). Así, la dosis para pacientes pediátricos hasta los 12 años de edad debe ser de 10mg/kg cada 8h. Pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores deben recibir 600mg cada 12 h.

En neonatos de hasta 1 semana de edad, el clearance sistémico de linezolidina (con base en los kg de peso corporal) aumenta rápidamente durante la primera semana de vida. Por lo tanto, los neonatos a los que se les administren 10 mg/kg cada 8 horas diariamente tendrán la mayor exposición sistémica el primer día después del parto. Sin embargo, no se espera una acumulación excesiva con este régimen de dosis durante la primera semana de vida debido a que el clearance aumenta rápidamente durante este período.

Género: Las mujeres tienen un volumen de distribución de linezolidina ligeramente más bajo que los hombres. Las concentraciones plasmáticas son más altas en las mujeres que en los hombres lo cual se debe en parte a las diferencias en el peso corporal. Después de una dosis de 600 mg, el clearance oral promedio es aproximadamente 20% más bajo en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, no hay diferencias significativas por género en el valor promedio de la constante de velocidad de eliminación aparente o vida media. Así, no es esperable que la exposición de la droga en mujeres se incremente substancialmente por sobre los niveles conocidos como bien tolerados. Por tanto, no parece necesario un ajuste de la dosis según el género del paciente.

Insuficiencia Renal: Después de dosis únicas de 600 mg hubo un aumento de 7 a 8 veces en la exposición de los dos metabolitos principales de linezolidina en el plasma de los pacientes con insuficiencia renal severa (por ejemplo, en el clearance de creatinina < 30 ml/min). Sin embargo, no hubo un aumento en el ABC del fármaco original. Aunque existe alguna eliminación de los metabolitos principales de linezolidina mediante hemodiálisis, los niveles de metabolitos en plasma después de una única dosis de 600 mg aún se consideraron más elevados después de la diálisis que los observados en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada.

En 24 pacientes con insuficiencia renal severa, 21 se encontraban con hemodiálisis regular, las concentraciones peak en plasma de los dos metabolitos principales varios días después de la administración de la dosis fue de aproximadamente 10 veces las observadas en pacientes con función renal normal. Los niveles peak en plasma de linezolidina no se vieron afectados.

La relevancia clínica de estas observaciones aún no se ha establecido puesto que los datos de seguridad disponibles actualmente son limitados.

Insuficiencia Hepática: Algunos datos limitados indican que la farmacocinética de linezolidina, metabolito A y metabolito B no se altera en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A o B). La farmacocinética de linezolidina en pacientes con insuficiencia hepática severa (por ejemplo Child-Pugh clase C) aún no ha sido evaluada. Sin embargo como linezolidina es metabolizado mediante un proceso no enzimático, no se espera que el deterioro de la funciones hepática altere significativamente su metabolismo. Sobre la base de la información disponible, no se recomienda un ajuste en la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Linezolid disminuyó la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas de sexo masculino a niveles de exposición aproximadamente iguales a los esperados en humanos. En animales sexualmente maduros estos efectos fueron reversibles. Los efectos reversibles en la fertilidad fueron mediados por una espermatogénesis alterada. Las espermátidas afectadas contenían mitocondrias con una formación y orientación anormal, por lo que no fueron viables. La presencia de espermatozoides anormales en el epidídimo fue acompañada por hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales. No se observó hipertrofia del epidídimo en perros tratados por 1 mes, aunque los cambios en el peso de la próstata, los testículos y el epidídimo fueron evidentes.

En ratas machos sexualmente maduras expuestas a drogas desde jóvenes, se observó una fertilidad ligeramente disminuida seguida del tratamiento con linezolid, a través de su periodo de desarrollo sexual (50 mg/kg/día a partir de los días 7 a 36 de edad, y 100 mg/kg/día a partir de los días 37 a 55 de edad), con exposiciones hasta 1,7 veces más grandes que la media AUC observada en pacientes pediátricos de 3 meses a los 11 años de edad. Una fertilidad disminuida no fue observada con periodos de tratamiento más cortos, correspondiendo a la exposición in útero a través del periodo neonatal temprano (día 6 de gestación hasta día 5 postnatal), exposición neonatal (del día 5 al día 21 postnatal) o a exposición juvenil (del día 22 al día 35 postnatal). Reducciones reversibles en la movilidad espermática y morfología espermática alterada fueron observadas en ratas tratadas desde el día 22 al día 35 postnatal.⁵⁴⁻⁴⁸

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratones y ratas no demostraron evidencias de efectos teratogénicos a niveles de exposición 4 veces o equivalentes, respectivamente, a aquellos esperados en humanos. Las mismas concentraciones causaron toxicidad maternal en ratones, la que se relacionó a un aumento en las muertes de embriones, incluyendo pérdidas totales de camadas, una disminución en el peso corporal de los fetos y una exacerbación de la predisposición genética normal a las variaciones estacionales en la cepa de ratones. En ratas se notó una toxicidad maternal leve ante exposiciones menores a las exposiciones clínicas esperadas. Se notó una toxicidad fetal leve que se manifestó como una disminución en el peso corporal de los fetos, reducción en la osificación del esternón, una reducción en la supervivencia de cachorros y leves retrasos madurativos. Durante el apareamiento, estos mismos cachorros presentaron evidencia de un aumento reversible de pérdidas previas a la implantación relacionadas a la dosis con una correspondiente reducción de la fertilidad.

Linezolid no resultó teratogénico en conejos a los que se les administró dos veces al día de hasta 15mg/kg/día (0,06 veces la exposición clínica al nivel de exposición esperado en humanos, sobre la base de las AUCs). La toxicidad materna (signos clínicos, reducción en la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos) se presentó con 5 y 15 mg/kg/día, y se produjo una reducción de peso corporal en fetos a 15 mg/kg/día. Las exposiciones a Linezolid fueron bajas debido a la característica sensibilidad de los conejos a los antibióticos⁵⁹.

Linezolid y sus metabolitos son excretados en la leche de ratas lactantes. Las concentraciones observadas en la leche fueron mayores a aquellas del plasma materno.

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

En ratas a las que se administró Linezolid por vía oral durante 6 meses, se observó una mínima a leve degeneración axonal de los nervios ciáticos no reversible, a 80 mg/kg/día; una mínima degeneración del nervio ciático también se observó en 1 hombre con este nivel de dosificación en una autopsia interina a los 3 meses. Una evaluación morfológica sensible de tejidos perfusión-fijados fue llevada a cabo para investigar las evidencias de la degeneración del nervio óptico. Una degeneración mínima a moderada del nervio óptico fue evidente en 2 ratas macho después de 6 meses de la dosis,

pero la relación directa con la droga fue equívoca a causa de la grave naturaleza del hallazgo y su distribución asimétrica. La degeneración del nervio observada fue comparable microscópicamente a la degeneración del nervio óptico espontánea unilateral reportada en ratas que envejecen y puede ser una exacerbación de los cambios de trasfondo común.^{60,61}

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

ZYVOX® comprimidos recubiertos 600 mg: Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Cera carnauba, Dióxido de titanio, Hipromelosa, Macrogol, Oxido de hierro rojo, c.s.

ZYVOX® solución inyectable 2 mg/mL: Dextrosa monohidratada, Citrato de sodio dihidratado, Acido cítrico anhidro, Hidroxido de sodio, Acido clorhídrico, Agua para inyectables, c.s.

ZYVOX® polvo para suspensión oral 100mg/5mL: Sucrosa, Ácido cítrico, Citrato de sodio, Celulosa microcristalina y Carboximetilcelulosa sódica, Aspartamo, Goma xantán, Manitol, Benzoato de sodio, Sabor naranja natural & artificial nor-cap, Dióxido de silicio coloidal, Saborizante menta natural & artificial s.d (F93125), Saborizante vainilla natural & artificial s.d., Cloruro de sodio, Edulcorante sweet-am powder (#918.005), Edulcorante mafco magnasweet (#135), Saborizante naranja crema natural & artificial nor-cap, c.s.

6.2. Período de eficacia

ZYVOX® comprimidos recubiertos 600 mg: 36 meses

ZYVOX® solución inyectable 2 mg/mL: 36 meses

ZYVOX® polvo para suspensión oral 100mg/5mL: 24 meses

6.3. Precauciones Especiales de Almacenamiento

ZYVOX® comprimidos recubiertos 600 mg: Almacenar a no más de 30° C

ZYVOX® solución inyectable 2 mg/mL: Almacenar a no más de 30° C

ZYVOX® suspensión oral 100mg/5mL: Almacenar a no más de 25° C

6.4. Naturaleza y contenido del envase

ZYVOX® comprimidos recubiertos 600 mg: Estuche de cartulina impreso que contiene blíster pack de PVC incoloro/aluminio impreso o frasco de PEAD rotulado.

ZYVOX® solución inyectable 2 mg/mL: Bolsa de Polipropileno que contiene Bolsa de freeflexI[®] películas multicapas co-extruídas y una segunda envoltura de lámina impresa.

ZYVOX® polvo para suspensión oral 100mg/5mL: Estuche de cartulina rotulado con botella de vidrio tipo III ámbar y tapa de PP.

6.5. Instrucciones para su uso/manejo

ZYVOX® solución inyectable 2 mg/mL

Debe ser inspeccionado visualmente en busca de material particulado antes de su administración. Controle las fugas por minuto apretando con firmeza la bolsa. Si se detectan fugas elimine la solución debido a que esterilidad puede encontrarse afectada

ZYVOX® suspensión oral 100mg/5mL

Reconstitución de la Suspensión Oral ZYVOX® Suspensión Oral se presenta como un polvo/gránulos para reconstitución. Golpee con delicadeza el frasco para soltar en polvo. Adicione un total de 123 mL de agua destilada en dos porciones. Después de adicionar la primera mitad, agitar vigorosamente para humedecer todo el polvo. Entonces, adicione la segunda mitad del agua y agite vigorosamente para obtener una suspensión uniforme. Luego de la reconstitución, cada 5 mL de la suspensión contiene 100 mg de linezolid. Antes de usar, mezcle suavemente invirtiendo el frasco 3 a 5 veces. **NO AGITE**. Almacenar la suspensión reconstituida a temperatura ambiente.

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 02-22412035

7. REFERENCIAS

1. Cammarata SK, Oliphant TH, Timm JA, Hemsall KA, Todd WM. Linezolid (PNU-100766) in the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a double-blind, randomized, comparator-controlled study (Protocol M/1260/0048A). Pharmacia & Upjohn Study Report a0052355, 24 September 1999. *[Amended 30 September 1999]*
2. Hafkin B, Schaser RJ, Batts DH, Kaja RW, Eckert SM, Todd WM. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus* species (MRSS) infections: a randomized, open-label trial comparing linezolid IV/PO and vancomycin IV (Protocol M/1260/0031). Pharmacia & Upjohn Study Report a0052076, 22 September 1999. *[Amended 30 September 1999]*
3. Hafkin B, Schaser RJ, Leach T, Wilks NE, Kaja RW, Hartman CS, Todd WM. Linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections: a double-blind trial comparing 600 mg every 12 hours with 200 mg linezolid every 12 hours (Protocol M/1260/0054A). Pharmacia & Upjohn Study Report a0052356, 22 September 1999. *[Amended 30 September 1999]*
4. Cammarata SK, Oliphant TH, Timm JA, Hemsall KA, Todd WM. Linezolid (PNU-100766) in the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia: an open-label study of intravenously administered linezolid with oral continuation compared with intravenously administered ceftriaxone sodium followed by orally administered cefpodoxime proxetil (Protocol M/1260/0033). Pharmacia & Upjohn Study Report a0052354, 3 September 1999. *[Amended 30 September 1999]*

5. Cammarata SK, Oliphant TH, Timm JA, Todd WM. Linezolid (PNU-100766) in the treatment of community-acquired pneumonia: an investigator-blind, randomized, comparator-controlled study in outpatients (Protocol M/1260/0051). Pharmacia & Upjohn Study Report a0051432, 27 August 1999. *[Amended 30 September 1999]*
6. Anderson DC, Chang WH, Lobeck FG, Fleishaker DL, Hafkin B, Todd Wm. Linezolid (PNU-100766) in the treatment of community-acquired pneumonia in patients aged 12 months to 17 years: an open-label, multicenter study of intravenously administered linezolid followed by orally administered linezolid (Protocol M/1260/0045). Pharmacia & Upjohn Study Report a0048772, 13 August 1999. *[Amended 11 September 2000]*
7. Hafkin B, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM. Linezolid versus clarithromycin for the treatment of uncomplicated skin and superficial skin structure infections: a randomized, double-blind, comparator-controlled, multicenter study of oral linezolid 400 mg twice daily and oral clarithromycin 250 mg twice daily for 7 to 14 days in adult patients with uncomplicated skin and superficial skin structure infections (Protocol M/1260/0039). Pharmacia & Upjohn Study Report a0052358, 27 August 1999.
8. Hafkin B, McConnell-Martin MA, Bruss JB, Duvall SE, Todd WM. Linezolid versus clarithromycin for the treatment of uncomplicated skin and superficial skin structure infections: a randomized, double-blind, comparator-controlled, multicenter study of oral linezolid 400 mg twice daily and oral clarithromycin 250 mg twice daily for 7 to 14 days in adult patients with uncomplicated skin and superficial skin structure infections (Protocol M/1260/0039A). Pharmacia & Upjohn Study Report a0048812, 19 August 1999.
9. Hafkin B, McConnell-Martin MA, Bruss JB, Duvall SE, Todd WM. Linezolid versus oxacillin sodium/dicloxacillin sodium for the treatment of complicated skin and soft tissue infections: a randomized, double-blind, double-dummy, comparator-controlled, multicenter study of IV and oral linezolid 600 mg every 12 hours and IV oxacillin sodium 2 g every 6 hours and oral dicloxacillin sodium 500 mg every 6 hours, for 10 to 21 days in adult patients with hospitalized with complicated skin and soft tissue infections (Protocol M/1260/0055). Pharmacia & Upjohn Study Report a0052357, 10 September 1999. *[Amended 30 September 1999]*
10. Leach TS, Schaser RJ, Wilks NE, Hafkin B, Todd WM. Linezolid (PNU-100766) given intravenously or orally for compassionate use in patient with significant, resistant bacterial infections (Protocol M/1260/0025). Pharmacia & Upjohn Interim Study Report a0055013, 14 September 1999. *[Amended 30 September 1999]*
11. Safety Summary: Post marketing hematological adverse events with Zyvox. Pharmacia Internal Report, 23 March 2001.

12. Bruss JB, Le VH and Cammarata SK. Risk of thrombocytopenia in association with linezolid use in clinical trials. Pharmacia Internal Report a0089485, 17 November 2000.
13. DeWit RH. A developmental toxicity study in mice with PNU-100766. Pharmacia & Upjohn Study Report a0008527, 27 February 1998.
14. DeWit RH. PNU-100766: An embryo-fetal development study (oral) in rats. Pharmacia & Upjohn Study Report a0009408, 19 August 1998.
15. DeWit RH, Jensen RK. PNU-100766: A combined Segment I and III fertility and general reproductive performance and postnatal development study (oral) in rats. Pharmacia & Upjohn Study Report a0009427, 25 August 1998.
16. Study of the effects of PNU-100766 on pre- and postnatal development, including maternal function in the rat. Protocol for Pharmacia & Upjohn Study No. 1998-0245 (Wisdom No. a0024799, WIL Study No. WIL 351002), study in progress.
17. Jensen RK, Peng GW. PNU-100766: Ten-week oral dose toxicity and fertility study with a reversibility phase of up to 14 weeks in adult male Sprague-Dawley rats. Pharmacia & Upjohn Study Report a0018276, 11 February 1999.
18. DeWit RH, Jensen RK. PNU-100766: A male fertility reversibility study (oral) in Sprague-Dawley rats. Pharmacia & Upjohn Study Report a0009567, 13 August 1998.
19. Sams JP, Slatter JG. Linezolid (PNU-100766): Lacteal secretion of [14C]PNU-100766 in rats after a single 10 mg/kg intravenous or 25 mg/kg oral dose administration. Pharmacia & Upjohn Study Report a0017279, 14 September 1998.
20. Combined safety data from 8 clinical trials (Studies 31, 33, 39, 39A, 48A, 51, 54, and 55). Drug-relatedness was determined by the investigator. Events are listed alphabetically, and were selected for inclusion in this CDS if they occurred at an incidence of at least 1% ("common"), as presented in the adverse drug reactions table in the Summary of Product Characteristics dated 17 November 1999.
21. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN, Harris LT, Escandon NA. Cardiovascular and sympathomimetic vasopressor responses in anesthetized rats treated acutely with standard monoamine oxidase inhibitors and the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 and selected analogs. Pharmacia & Upjohn Study Report 7243-96-016, 4 April 1996.
22. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN, Harris LT, McCall RB. Cardiovascular and sympathomimetic responses in anesthetized rats chronically pretreated with oral monoamine oxidase inhibitors and the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766. Pharmacia & Upjohn Study Report 7243-96-022, 29 April 1996.

23. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN, Harris LT, Stapert D, Ford CW, et al. Cardiovascular and sympathomimetic vasopressor responses in anesthetized rats following two weeks of chronic oral U-100766 administration and post-treatment recovery. Pharmacia & Upjohn Study Report 7243-96-043, 17 May 1996.
24. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN. Effects of standard monoamine oxidase inhibitors, isoniazid, and the oxazolidinone antibiotics PNU-100766, PNU-100592, and PNU-108812 on the vasopressor response to orally administered tyramine in conscious rats. Pharmacia & Upjohn Study Report 7243-97-022, 02 May 1997.
25. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN. Further evaluation of selected monoamine oxidase inhibitors, PNU-100766 and PNU-108812 for oral tyramine potentiation in rats. Pharmacia & Upjohn Study Report 7243-97-072, 08 September 1997.
26. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN. Tyramine potentiation in conscious rats treated with oxazolidinone antibiotics: Test results of July through October 1997. Pharmacia & Upjohn Study Report a0009689, 07 April 1998.
27. Humphrey SJ, Curry JT, Turman CN. Oral tyramine potentiation in conscious rats treated with oxazolidinone antibiotics: Test results of November 1997 through March 1998. Pharmacia & Upjohn Study Report a0019396, 08 September 1998.
28. Antal EJ, Welshman IR, Hendershot PE, Batts DH, Hopkins NK. PNU-100766: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of co-administration with pseudoephedrine HCl (Protocol M/1260/0022). Pharmacia & Upjohn Study Report a0022498, 26 April 1999.
29. Antal EJ, Welshman IR, Hendershot PE, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid (PNU-100766): Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of co-administration with phenylpropanolamine HCl (Protocol M/1260/0023). Pharmacia & Upjohn Study Report a0022540, 27 April 1999.
30. Lasher Sisson TA, Jungbluth GL, Hopkins NK, Burton NK, Donaldson KM. Linezolid: A pharmacokinetic evaluation of co-administration with aztreonam (Protocol M/1260/0019). Pharmacia & Upjohn Study Report 7215-97-005, 17 December 1997.
31. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Linezolid: A pharmacokinetic evaluation of co-administration with gentamicin sulfate (Protocol M/1260/0020). Pharmacia & Upjohn Study Report a0018436, 15 September 1998.
32. Stalker DJ, Ryan KK, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: Pharmacokinetics evaluation in patients with impaired renal function (Protocol M/1260/0021). Pharmacia & Upjohn Study Report a0036302, 15 April 1999.
33. Stalker DJ, Jungbluth GL, Welshman IR, McEnroe JD, Hopkins NK, Batts DH. Linezolid (PNU-100766): Pharmacokinetics in pediatric patients following

- intravenous administration (Protocol M/1260/0028). Pharmacia & Upjohn Study Report a0042885, 18 May 1999.
34. Hendershot PE, Jungbluth GL, Bruss JB, Hopkins NK, Stalker DJ, Welshman IR. Linezolid: Cerebrospinal fluid levels correlation with plasma drug levels (Protocol M/1260/0059). Pharmacia & Upjohn Study Report a0097033, 1 August 2001.
 35. Jungbluth GL, Grzebyk RP, Welshman IR, Hopkins NK, Bruss JB. Assessment of linezolid single dose pharmacokinetics in full-term and pre-term neonates and young infants (Protocol M/1260/0064). Pharmacia Study Report a0106478, 23 May 2002.
 36. Bruss JB, Cammarata SK, Fleishaker DL, Naberhuis-Stehouwer S, Jungbluth GL, Massari FE. Linezolid vs. cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children (Protocol M/1260/0065). Pharmacia Study Report a0095659, 5 July 2001.
 37. Bruss JB, Naberhuis-Stehouwer S, Edge Padbury BA. Linezolid IV/PO vs. vancomycin IV for the treatment of resistant gram-positive bacterial infections in children (Protocol M/1260/0082). Pharmacia Study Report a0102124, 12 April 2002.
 38. Jungbluth GL, Bruss JB, Welshman IR, Hopkins NK, Grzebyk RP. Linezolid: Single dose pharmacokinetic assessment in pediatric patients following an intravenous infusion (Protocol 766-INF-0026-111). Pharmacia Study Report a0106410, 23 May 2002.
 39. Jungbluth GL, Sisson TA, Welshman IR, Hopkins NK, Bruss JB. Linezolid: Single-dose pharmacokinetic assessment in adolescents following an intravenous infusion (Protocol OXAA-0026-148). Pharmacia Study Report OXAA-0026-148-SR, 8 November 2002.
 40. Trissel LA, Gilbert DL, Williams KY. Compatibility screening of linezolid during simulated Y-site administration with other drugs and infusion solutions. Wisdom No. a0048173, 28 May 1999.
 41. Trissel LA, Zhang L, Xu QA, Williams KY. Incompatibility of erythromycin lactobionate and trimethoprim-sulfamethoxazole admixed with linezolid injection. Wisdom No. a0056913.
 42. Xu QA, Trissel LA, Williams KY. Compatibility and stability of linezolid injection admixed with three cephalosporin antibiotics. Wisdom No. a0057713.
 43. Alley JL, Sims SM. Physical compatibility of linezolid injection with selected diluents for IV administration. Wisdom No. a0032601, 19 April 1999.
 44. Pfizer Risk Management Strategy Safety Summary Report, 27Aug2004.

45. Worldwide Labeling Safety Report, Lactic Acidosis and Linezolid, 07Sep2004.
46. Worldwide Labeling Safety Report, Angioneurotic Edema and Linezolid, 07Sep2004.
47. Worldwide Labeling Safety Report, Hypersensitivity NOS/Anaphylactic Shock/Anaphylactic Reaction/Allergic Dermatitis and Linezolid, 07Sep2004.
48. Pfizer Safety Surveillance & Reporting Safety Assessment Report, March, 2003.
49. Pfizer Safety Surveillance & Reporting Safety Assessment Report, May 2004.
50. Pfizer Risk Management Strategy Safety Summary Report, November 1, 2005.
51. Pfizer Risk Management Strategy Safety Summary Report, October 31, 2005.
52. Worldwide Labeling Safety Report, Rash and Linezolid, March 22, 2006.
53. Pfizer Study Report OXAA-0026-147, November 11, 2004.
54. Jensen RK, Peng GW. PNU-100766: Seven-week oral dose toxicity and fertility study with areversibility phase of up to 19 weeks when dose administration was initiated in juvenile male Sprague-Dawley rats. Pharmacia & Upjohn Study Report a0009712, 28 July 1998.
55. Freshwater K. PNU-100766: GD6-PPD5 Oral toxicity study of the effects on pre- and postnatal development (maturation and fertility) in the F1 male Sprague-Dawley rat, Pharmacia & Upjohn Study Report a0107341, 26 March 2002.
56. Freshwater K. PNU-100766: GD6-PPD5 Oral toxicity study of the effects on pre- and postnatal development (maturation and fertility) in the F1 male Sprague-Dawley rat; evaluation at a lower dose. Pharmacia & Upjohn Study Report a0107212, 11 March 2002.
57. Behrje RB. PNU-100766: PND 5 through PND21 oral toxicity study of the effects on postnatal development (maturation and fertility) in male Sprague-Dawley rats. Pharmacia & Upjohn Study Report a0108367, 10 April 2002.
58. McNerney ME. PNU-100766: A 14-day reproductive toxicity study (oral) in juvenile (PND 22 through PND 35) male rats with recovery. Pharmacia & Upjohn Study Report a0095038, 10 May 2002.
59. Thorsrud B. A developmental toxicity (segment II) study in New Zealand white rabbits with oral gavage administration. Springborn Laboratories Inc. Study Report 3378.19, 29 March 2002.

60. White, K. 6-Month Oral Toxicity Study Of PNU-100766 In RATS With A 2-Month Recovery. Study Report 2004-0195, 30 March 2006.
61. White, K. 6-Month Oral Toxicity Study of PNU-100766 in Rats with a 2-Month Recovery. Study Report 2004-0195, Amendment 1 (17 October 2006).
62. Pfizer Clinical Study Report A5951060. Linezolid vs Vancomycin/Oxacillin/Dicloxacillin in the Treatment of Catheter-Related Gram-positive Bloodstream Infections. Dated 14 December 2006.
63. Mortality Analysis of Study A5951060 (December 2006), Pfizer, Inc. Dated 16 December 2006.
64. Letter from FDA issued 29 September 2006 (received 10 October 2006).
65. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to *Clostridium difficile* in the United States, 1999-2002. *Public Health Reports* 2006;121:361-362.
66. *Clostridium difficile*: deaths increase in 2005. Deaths: Office for National Statistics, England and Wales. Available at: <http://www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=1735> Accessed May, 2007.
67. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.
68. Loo VC, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman, MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449.
69. Chernak E, Johnson CC, Weltman A, McDonald LC, Wiggs L, Killgore G, et al. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005;54(47);1201-1205.
70. Pepin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-472.
71. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg* 2002; 137:1096-1100.
72. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Emerging Infect Dis* 2003;9:730-733.
73. Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. *Clin Infect Dis* 2002;35:1457-1462.

74. D. Levy et al, Antibiotics and C. difficile Diarrhea in the Ambulatory Care Setting, Clin. Therapeutics, 2000; 22 (1): 91-102.
75. G. Cote and A. Buchman, Antibiotic-associated Diarrhea, Expert Opin. Drug Saf. (2006) 5(3):361-372.
76. Kuijper E., et al, Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 6): 2–18.
77. Gifford AH and Kirkland KB, Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2006) 25:751–755.
78. Pfizer Report, Linezolid and Tooth/Tongue Discoloration, December 21, 2007.
79. Pfizer Clinical Study Report A5951147, An Open-Label Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Linezolid in Healthy Subjects. Dated 11 July 2008.
80. Linezolid Clinical Overview to support the Core Data Sheet Update of the Addition of Adverse Drug Reactions, Sideroblastic Anemia and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), August 2017.
81. Linezolid Adverse Drug Reaction (ADR) Frequency Justification for Core Data Sheet Update, August 2017.