Eurofarma

Tymbro®

Linezolid

200 mg / 100 mL

(Perú, Ecuador y Paraguay) Solución para Perfusión

(México) Solución Inyectable

SISTEMA CERRADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, CONCENTRACIÓN y FORMA FARMACÉUTICA

Tymbro 200 mg / 100 mL

Linezolid

(Perú, Ecuador y Paraguay) Solución para Perfusión

(México) Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa de 300 mL de TYMBRO contiene:

Ingredientes Activos:

Linezolid.....600 mg

Ingredientes Inactivos:

Excipientes c.s.p. 1 bolsa

Contenido Electrolítico: 5 mEq de sodio / 300 mL; 5 mEq de citrato / 300 mL.

Osmolaridad (aprox): 290 mOsm/L

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

(Perú, Ecuador y Paraguay) Solución para Perfusión

(México) Solución Inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones

Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados en las condiciones específicas que se enumeran a continuación. Linezolid no está indicado para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Es esencial que se inicie inmediatamente el tratamiento específico para Gram-negativas si se evidencia o sospecha un patógeno Gram-negativo concomitante [Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4.4)].

4.1.1. Neumonía

Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo casos con bacteremia concurrente, o *Staphylococcus aureus* (únicamente para cepas sensibles a la meticilina) [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

4.1.2. Infecciones de la piel y estructuras de la piel

Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel, que incluyen infecciones de pie diabético, sin osteomielitis concomitante, causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y susceptibles a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*. Linezolid no ha sido estudiado para el tratamiento de úlceras de decúbito [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

Infecciones no complicadas de la piel y estructuras de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (únicamente para cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes* [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

4.1.3. Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina

Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluyen casos con bacteremia concurrente [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

4.1.4. Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de Linezolid y otros fármacos antibacterianos, Linezolid debe usarse únicamente para tratar o prevenir infecciones que están probadas o hay fuertes sospechas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre el cultivo y la susceptibilidad, se deben considerar la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

La seguridad y la eficacia de las formulaciones de Linezolid administradas durante más de 28 días no han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1. Dosificación y administración generales

La dosis recomendada de Linezolid para el tratamiento de infecciones se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía de Dosificación para Infección

Infección*	Dosificación y Vía de Administración		Duración Recomendada de Tratamiento (Días consecutivos)
	Pacientes Pediátricos †(Nacimiento hasta los 11 años de edad)	Adultos y Adolescentes (12 años de edad y más)	
Neumonía nosocomial	10 mg/kg vía intravenosa cada 8 horas	600 mg vía intravenosa cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente			
Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel			
Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluyendo bacteremia concurrente	10 mg/kg vía intravenosa cada 8 horas	600 mg vía intravenosa cada 12 horas	14 a 28

*Debido a los patógenos designados [v*er 4.1 Indicaciones*].

† **Neonatos menores de 7 días:** La mayoría de los neonatos prematuros menores de 7 días (edad gestacional menor de 34 semanas) tienen menores valores de aclaramiento sistémico de linezolid y valores AUC más grandes que muchos neonatos al término completo y bebés mayores. Estos recién nacidos deben iniciarse con un régimen de dosificación de 10 mg / kg cada 12 horas. Se puede considerar el uso de 10 mg / kg cada 8 horas en neonatos con una respuesta clínica subóptima. Todos los pacientes neonatos deben recibir 10 mg / kg cada 8 horas a los 7 días de vida [ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo – Uso en Poblaciones Específicas y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

No es necesario reducir la dosis cuando se cambia de administración intravenosa a oral.

4.2.2. Administración Intravenosa

Linezolid Solución para Perfusión se suministra en bolsas de perfusión de un solo uso y listos para usar. Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas antes de ser usados. Compruebe si hay fugas mínimas apretando firmemente la bolsa. Si se detectan fugas, deseche la solución, ya que puede verse afectada la esterilidad del fármaco. Mantenga las bolsas de perfusión en la envoltura hasta que esté listo para usar. Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz. Linezolid Solución para Perfusión puede exhibir un color amarillo que puede intensificarse con el tiempo sin afectar adversamente su potencia.

Linezolid Solución para Perfusión se debe administrar por perfusión intravenosa durante un período de 30 a 120 minutos. No utilice esta bolsa de perfusión intravenosa en conexiones en serie. No se debe agregar aditivos a esta solución. Si Linezolid Solución para Perfusión se debe administrar simultáneamente con otro fármaco, cada fármaco se debe administrar por separado de acuerdo a la dosis recomendada y la vía de administración para cada producto.

Si se utiliza la misma línea intravenosa para la perfusión secuencial de varios fármacos, la línea debe ser enjuagada antes y después de la perfusión de Linezolid con una solución de perfusión compatible con Linezolid Solución para Perfusión y con cualquier otro fármaco administrado a través de esta línea en común.

4.2.3. Compatibilidades

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen Inyección de cloruro de sodio USP al 0,9%, Inyección de Dextrosa USP al 5%, e Inyección de Ringer Lactato, USP.

4.2.4. Incompatibilidades

Las incompatibilidades físicas resultan cuando Linezolid Solución para Perfusión se combina con los siguientes fármacos durante la administración simulada del sitio Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, isotionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y trimetoprim-sulfametoxazol. Además, la incompatibilidad química se da cuando Linezolid Solución para Perfusión se combina con ceftriaxona sódica.

4.3 Contraindicaciones

4.3.1. Hipersensibilidad

Las formulaciones de Linezolid están contraindicadas para su uso en pacientes que han sufrido de hipersensibilidad al linezolid o a cualquier otro de sus componentes.

4.3.2. Inhibidor de la Monoamino Oxidasa

Linezolid no debe utilizarse en pacientes que toman algún medicamento que inhiba la monoamino oxidasas A o B (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazida) o dentro de las dos semanas siguientes de tomar algún medicamento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

4.4.1. Mielosupresión

La mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) ha sido reportada en pacientes que reciben linezolid. En los casos en que se conoce el resultado, cuando se suspendió linezolid, los parámetros hematológicos afectados han aumentado a niveles de pretratamiento. Los recuentos sanguíneos completos deben ser monitoreados semanalmente en pacientes que reciben linezolid, especialmente aquellos que reciben linezolid por más de dos semanas, aquellos con mielosupresión preexistente, aquellos que reciben medicamentos concomitantes que producen supresión de médula ósea o aquellos con una infección crónica que tienen tratamiento antibiótico previo o concomitante. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con linezolid en pacientes que desarrollan o tienen un empeoramiento de la mielosupresión.

4.4.2. Neuropatía periférica y óptica

Se han reportado neuropatías periféricas y ópticas en pacientes tratados con Linezolid, principalmente en aquellos que fueron tratados por más del tiempo máximo de tratamiento de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que progresó hasta la pérdida de la visión, los pacientes fueron tratados por más del periodo máximo recomendado. En algunos pacientes que fueron tratados con Linezolid, por menos de 28 días, se ha observado que presentan borrosidad visual. También se han reportado neuropatía periférica y óptica en niños.

Si los pacientes experimentan síntomas de deterioro visual, como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de color, visión borrosa o defecto del campo visual, se recomienda una evaluación oftalmológica. Se debe controlar la función visual en todos los pacientes que toman Linezolid durante largos períodos (≥ 3 meses) y en todos los pacientes que experimenten nuevos síntomas visuales independientemente de la duración de la terapia con Linezolid. En caso ocurra neuropatía periférica u óptica, el uso continuo de Linezolid en estos pacientes debe ser tratado frente a los riesgos potenciales.

4.4.3. Síndrome de serotonina

Se han reportado informes espontáneos del síndrome serotoninérgico incluyendo casos fatales asociados con la co-administración de Linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como; Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

A menos que sea clínicamente apropiado y los pacientes sean cuidadosamente observados por signos y/o síntomas del síndrome de serotonina o reacciones de tipo neuroléptico maligno (tipo NMS), linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes que tomen algunos de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT1 (triptanos), meperidina, bupropión, o buspirona [véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo un antidepresivo serotoninérgico o buspirona puede requerir tratamiento urgente con linezolid. Si no se dispone de alternativas a linezolid y los beneficios potenciales del linezolid superan los riesgos del síndrome de serotonina o reacciones de tipo NMS, el antidepresivo serotoninérgico debe detenerse de inmediato y administrarse linezolid. El paciente debe ser monitoreado por dos semanas (cinco semanas si se toma fluoxetina) o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid, lo que ocurra primero. Los síntomas del síndrome de serotonina o reacciones de tipo NMS incluyen hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que puede llegar hasta el delirio y coma. El paciente también debe ser monitoreado para detener los síntomas del antidepresivo (ver el prospecto del (de los) agente (s) especificado (s) para una descripción de los síntomas de interrupción asociados).

4.4.4 Desequilibrio de la mortalidad en un estudio de investigación de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéter, incluidas las infecciones en el catéter

Se observó un desequilibrio de la mortalidad en pacientes tratados con linezolid en relación con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina en un estudio abierto con pacientes gravemente enfermos con infecciones intravasculares relacionadas al catéter [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%); índice de probabilidad 1.426, IC de 95% 0.970, 2.098]. Aunque no se estableció la causalidad, este desequilibrio observado se produjo principalmente en pacientes tratados con linezolid en quienes se identificaron patógenos Gram-negativos, una combinación de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos, o ningún patógeno identificado al inicio, pero no fueron observados únicamente en pacientes con infecciones por Gram-positivos.

Linezolid no está aprobado y no debe ser utilizado para el tratamiento de pacientes con infecciones circulatorias relacionadas a catéter o infecciones en el sitio del catéter.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos Gram-negativos y no está indicada para el tratamiento de infecciones por Gram-negativos. Es vital que se inicie inmediatamente una terapia específica contra patógenos Gram-negativos si se documenta o se sospecha la presencia de un patógeno Gram-negativo concomitantemente [Ver 4.1 Indicaciones].

4.4.5 Diarrea asociada al *Clostridium difficile*

Se ha reportado Diarrea Asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolid y puede ser desde diarreas leves hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora del colon dando lugar a un excesivo crecimiento de la bacteria *Clostridium difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas productoras de hiperxoina de *C. difficile* causan mayor enfermedad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir de colectomía. En todos los pacientes que presenten diarreas después del uso de antibióticos se debe considerar DACD.

Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que DACD ocurre durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma DACD, puede ser necesario suspender el uso continuo de antibióticos no dirigido contra *C. difficile*. El manejo adecuado de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile,* y la evaluación quirúrgica deben establecerse según se indique clínicamente.

4.4.6 Interacciones potenciales que producen elevación de la presión arterial

A menos que los pacientes estén monitoreados para detectar posibles aumentos de la presión arterial, no debe administrarse linezolid en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis, y/o en pacientes que tomen cualquiera de los siguientes medicamentos: agentes simpaticomiméticos de acción directa e indirecta (por ejemplo: pseudoefedrina), agentes vasopresores (por ejemplo: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo: dopamina, dobutamina) [ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

4.4.7 Acidosis láctica

Se ha informado de acidosis láctica con el uso de Linezolid. En los casos reportados, los pacientes experimentaron episodios repetidos de náuseas y vómitos. Los pacientes que desarrollen náuseas o vómitos recurrentes, acidosis sin explicación o un bajo nivel de bicarbonato mientras reciben Linezolid deben recibir evaluación médica inmediata.

4.4.8 Convulsiones

Se ha reportado convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En algunos de estos casos, se informó antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

4.4.9 Hipoglucemia

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de hipoglucemia sintomática en pacientes con diabetes mellitus que recibieron insulina o agentes hipoglucemiantes orales cuando se trataron con linezolid, un inhibidor reversible, no selectivo de la MAO. Algunos inhibidores de la MAO son asociados con episodios hipoglucémicos en pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucémicos. Si bien no se ha establecido una relación causal entre linezolid e hipoglucemia, los pacientes diabéticos deben ser advertidos de posibles reacciones hipoglucémicas cuando se tratan con linezolid. Si se produce hipoglucemia, será necesaria una disminución de la dosis de insulina o un agente hipoglucémico oral, o la interrupción del agente hipoglucémico oral, insulina o linezolid.

4.4.10 Desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos

Prescribir Linezolid en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechosa o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

4.4.11 Uso en Poblaciones Especiales

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Linezolid para el tratamiento de pacientes pediátricos con las siguientes infecciones están respaldadas por evidencias provenientes de estudios adecuados y bien controlados que fueron realizados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de un estudio controlado con comparador de infecciones por Gram-positivos en pacientes pediátricos con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años (ver 4.1 Indicaciones, 5.2 Propiedades Farmacocinéticas y 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad):

• Neumonía nosocomial.

• Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel.

• Neumonía adquirida en la población (también respaldada por evidencia proveniente de un estudio no controlado realizado en pacientes cuyas edades van de 8 meses a 12 años).

• Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.

La seguridad y eficacia de Linezolid para el tratamiento de pacientes pediátricos con la siguiente infección ha sido establecida en un estudio controlado con comparador realizado en pacientes pediátricos cuyas edades van de 5 a 17 años [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad]:

• Infecciones no complicadas de la piel y estructuras de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*. La información farmacocinética generada en pacientes pediátricos con derivaciones ventriculoperitoneales mostró concentraciones variables de linezolid en el líquido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) después de dosis únicas y múltiples de linezolid; no se alcanzaron o mantuvieron consistentemente concentraciones terapéuticas en el CSF. Por lo tanto, no se recomienda el uso de linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones en el sistema nervioso central. Se ha evaluado la farmacocinética de linezolid en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 17 años de edad. En general, el aclaramiento basado en el peso de linezolid disminuye gradualmente con el aumento de la edad de los pacientes pediátricos. Sin embargo, en neonatos pre-término (edad gestacional <34 semanas) < 7 días de edad, el aclaramiento de linezolid es a menudo más bajo que en neonatos 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 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas]. En la experiencia clínica limitada, 5 de 6 (83%) pacientes pediátricos con infecciones debidas a patógenos Gram-positivos con una concentración mínima inhibitoria (CIM) de 4 µg/mL tratados con Linezolid tuvieron restablecimiento clínico. Sin embargo, los pacientes pediátricos mostraron una amplia variabilidad en la depuración de linezolid y exposición sistémica (AUC) en comparación con los adultos. En pacientes pediátricos con una respuesta clínica sub-óptima, 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 5.2 Propiedades Farmacocinéticas y 4.2 Posología y forma de administración].

Uso geriátrico

De los 2046 pacientes tratados con Linezolid en pruebas clínicas controladas con comparador en Fase 3, 589 (29%) tenían 65 años o más y 253 (12%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

4.4.12 Información para orientar a los pacientes

Se debe aconsejar a los pacientes que los fármacos antibacterianos, incluyendo Linezolid, se deben utilizar únicamente para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones virales (por ejemplo, un resfrío común). Cuando se prescribe Linezolid para tratar una infección bacteriana, se les debe decir a los pacientes que es normal sentir mejorías en el transcurso de la terapia, la medicación se debe tomar exactamente según lo indicado. Saltarse las dosis o no completar el tratamiento puede (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas por Linezolid u otros fármacos antibacterianos en un futuro.

Se debe aconsejar a los pacientes que:

• Linezolid puede ser tomado con o sin alimentos.

• Se debe informar a su médico si tiene antecedentes de hipertensión.

• Se debe evitar grandes cantidades de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina mientras se toma Linezolid.

Los alimentos con alto contenido de tiramina incluyen todos aquellos que pueden haber sufrido cambios de proteína por envejecimiento, fermentación, decapado o ahumado para mejorar el sabor, como los quesos añejos, las carnes fermentadas o secadas al aire, chucrut, salsa de soja, cervezas de barril y vinos tintos. El contenido de tiramina de cualquier alimento rico en proteínas puede aumentar si se almacena durante mucho tiempo o refrigera incorrectamente.

• Se debe informar a su médico si toman medicamentos que contengan clorhidrato de Pseudoefedrina o clorhidrato de Fenilpropanolamina, como los remedios para resfríos y descongestionantes.

• Se debe informar a su médico si toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina u otros antidepresivos.

• Se debe informar a su médico si experimentan cambios en su visión.

• Se debe informar a su médico si tienen antecedentes de convulsiones.

• La diarrea es un problema común causado por los antibióticos, que generalmente termina cuando se suspende el antibiótico. En ocasiones, después de iniciar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar diarrea acuosas y sanguinolentas (con o sin cólicos estomacales y fiebre), incluso hasta dos meses o más después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactar a su médico tan pronto como sea posible.

• Informar al paciente, especialmente para aquellos que padecen de diabetes mellitus, pueden padecer de reacciones hipoglucémicas, como la diaforesis y temblores, o pueden tener glucosa baja en la sangre cuando se trata con linezolid. Si se producen tales reacciones, los pacientes deben ponerse en contacto con un médico u otro profesional de la salud para un tratamiento adecuado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1 Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

Linezolid es un inhibidor reversible, no selectivo de la monoamino oxidasa. [Ver 4.3 Contraindicaciones y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

4.5.2 Agentes Serotoninérgicos y Adrenérgicos

Linezolid tiene el potencial para interaccionar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos. [Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de por vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico del linezolid. Tampoco se encontró potencial mutagénico ni clastogénico en una serie de ensayos que incluyeron: ensayo de mutagenicidad (reversión bacteriana de Ames y mutación de células CHO), ensayo *in vitro* de síntesis no programada del ADN (UDS), ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de linfocito humano y un ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratón.

Linezolid no afectó la fertilidad o el desempeño reproductivo de las ratas adultas. Presentó una disminución reversible de la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas macho adultas cuando se administró una dosis ≥ 50 mg/kg/día, con exposiciones aproximadamente iguales o mayores que el nivel de exposición humana esperado (las comparaciones de exposición se basan en AUCs). Los efectos reversibles de fertilidad fueron mediados por la espermatogénesis alterada. Las espermátidas afectadas contenían mitocondrias anormalmente formadas y orientadas y no eran viables. Se observó hipertrofia de células epiteliales e hiperplasia en el epididimo junto con disminución de fertilidad. No se observaron cambios epididimales similares en perros.

En ratas macho sexualmente maduras, expuestas a fármacos como juveniles, se observó una leve disminución de la fertilidad tras el tratamiento con linezolid durante la mayor parte de su período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día de 7 a 36 años y 100 mg/kg/día por día, de 37 a 55 años), con exposiciones de hasta 1.7 veces superiores a las AUCs observadas en pacientes pediátricos de 3 meses a 11 años. No se observó disminución de la fertilidad en períodos de tratamiento más cortos, lo que corresponde a la exposición *in útero* a través del período neonatal temprano (desde el día 6 de gestación hasta el día 5 postnatal), exposición neonatal (de 5 a 21 días posnatal), o exposición juvenil (de 22 a 35 días postnatal). Se observaron bajas reversibles en la motilidad de los espermatozoides y alteración de la morfología espermática en ratas tratadas a partir del día 22 al 35 postnatal.

Toxicología y/o Farmacología Animal

Los principales órganos de toxicidad de linezolid fueron similares en ratas y perros jóvenes y adultos. La mielosupresión depende de la dosis y el tiempo, en estudios con animales se evidencia en la médula ósea hipocelular / disminución de la hematopoyesis, disminución de la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado, y disminución de los niveles de eritrocitos circulantes, leucocitos y plaquetas. La depleción linfoide se produjo en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. En general, los hallazgos linfoides se asociaron con anorexia, pérdida de peso y supresión de la ganancia de peso corporal, lo que puede haber contribuido a los efectos observados.

En ratas a las que se administró linezolid por vía oral durante 6 meses, se observó una degeneración axonal no reversible, mínima a leve, de los nervios ciáticos a 80 mg / kg / día; la degeneración mínima del nervio ciático también se observó en 1 hombre a este nivel de dosis en una necropsia intermedia de 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica sensible de los tejidos fijados por perfusión para investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. La degeneración del nervio óptico de mínimo a moderado fue evidente en 2 ratas macho después de 6 meses de dosificación, 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 informada en ratas envejecidas y puede ser una exacerbación del cambio de fondo común.

Estos efectos fueron observados a niveles de exposición que son comparables a aquellos observados en algunos sujetos humanos. Los efectos hematopoyéticos y linfoides fueron reversibles, aunque en algunos estudios, la reversión fue incompleta dentro de la duración del periodo de recuperación.

4.6.2 Embarazo

Efectos Teratogénicos - Embarazo Categoría C

Linezolid no fue teratogénico en ratones, ratas o conejos con niveles de exposición de 6.5 veces (en ratones), el equivalente (en ratas), o 0.06 veces (en conejos) el nivel de exposición esperado en humanos, con base en las AUCs. Sin embargo, se observó toxicidad embrionaria y fetal (ver Efectos no Teratogénicos). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Debe usarse Linezolid en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no Teratogénicos

En ratones, se observaron toxicidades embrionarias y fetales sólo con dosis que causaron toxicidad materna (signos clínicos y disminución de ganancia de peso corporal). Una dosis de 450 mg/kg/día (6.5 veces el nivel de exposición estimado en seres humanos con base en las AUCs) se correlacionó con el aumento de muertes embrionarias post-implantación, incluida pérdida de toda la camada, disminución de los pesos corporales fetales y aumento de la incidencia de fusión del cartílago costal. En ratas, se observó toxicidad fetal leve con 15 y 50 mg/kg/día (niveles de exposición de hasta 0,22 veces aproximadamente a la exposición humana equivalente estimada, respectivamente, con base a las AUCs). Los efectos consistieron en disminución de los pesos corporales fetales y disminución de la osificación de esternebras, un hallazgo que se observa con frecuencia en relación con la disminución de los pesos corporales fetales. Se observó ligera toxicidad materna, en forma de disminución de la ganancia de peso corporal, con 50 mg/kg/día. En conejos, se produjo disminución del peso corporal fetal sólo en presencia de toxicidad materna (signos clínicos, disminución de la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos) cuando se administraron dosis de 15 mg/kg/día (0.06 veces la exposición humana estimada en base a las AUCs). Cuando se trató ratas hembras con 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición estimada en seres humanos en base al AUC) de linezolid durante el embarazo y la lactancia, se observó disminución de la supervivencia de las crías en los días postnatales 1 a 4. Las crías machos y hembras que pudieron madurar hasta alcanzar la edad reproductiva, una vez apareadas, mostraron aumento de pérdida antes de la implantación.

4.6.3 Madres que dan de lactar

Linezolid y sus metabolitos son excretados a través de la leche de ratas que amamantan. Las concentraciones en la leche fueron similares a aquellas obtenidas en el plasma materno. Se desconoce si linezolid se excreta a través de la leche humana. Dado que muchos medicamentos son excretados a través de la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administre Linezolid a mujeres que dan de lactar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos o síntomas de alteración visual mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

4.8.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, el índice de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco puede no ser directamente comparado a índices en los ensayos clínicos de otro medicamento y puede no reflejar los índices observados en la práctica.

Adultos

La seguridad de las formulaciones de Linezolid fue evaluada en 2046 pacientes adultos incorporados en 7 ensayos clínicos controlados Fase III con comparador, quienes fueron tratados por 28 días.

De los pacientes tratados por infecciones no complicadas de piel y estructuras de la piel (uSSSIs, por sus siglas en inglés), el 25,4% de los pacientes tratados con Linezolid y el 19,6% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el fármaco. Para todas las demás indicaciones, el 20,4% de los pacientes tratados con Linezolid y el 14,3% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el fármaco.

La Tabla 2 muestra la incidencia de todas las reacciones adversas de causalidad, emergentes del tratamiento reportadas en al menos el 1% de los pacientes adultos en estos estudios con la dosis de Linezolid.

Tabla 2. Incidencia (%) de reacciones adversas emergentes en el tratamiento que ocurren en > 1% de pacientes adultos tratados con Linezolid en estudios clínicos controlados con comparador.

REACCIONES ADVERSAS	Infecciones no Complicadas de la piel y estructuras de la piel		Todas las indicaciones	
	Linezolid 400 mg por vía oral cada 12 horas (n = 548)	Claritromicina 250 mg por vía oral cada 12 horas (n = 537)	Linezolid 600 mg cada 12 horas (n = 1498)	Todos los 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
Mareo	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 sabor	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 micótica	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 de 200 mg por vía oral cada 12 horas; Ceftriaxona de 1 g por vía intravenosa cada 12 horas; Dicloxacilina de 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 uSSSIs, el 3,5% tratado con Linezolid y el 2,4% de los pacientes tratados con comparador suspendieron el tratamiento debido a los efectos adversos relacionados con el fármaco. Para todas las demás indicaciones, las interrupciones debidas a reacciones adversas relacionadas con el fármaco ocurrieron en el 2,1% de pacientes tratados con Linezolid y en el 1,7% de pacientes tratados con comparador. Los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea y vómitos.

Pacientes pediátricos·

Se evaluó la seguridad de las formulaciones de Linezolid en 215 pacientes pediátricos con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años, y en 248 pacientes pediátricos con edades que van de 5 a 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 con comparador Fase 3, y recibieron tratamiento por 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 2:1 (linezolid: vancomicina), la mortalidad fue 6.0% (13/215) en el grupo medicado con linezolid y 3.0% (3/101) en el grupo medicado con 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 uSSSIs, el 19,2% tratado con Linezolid y el 14,1% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un evento adverso. Para todas las demás indicaciones, el 18,8% de los pacientes tratados con Linezolid y el 34,3% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el fármaco.

La Tabla 3 muestra la incidencia de todas las reacciones adversas de causalidad, emergentes del tratamiento presentadas en más del 1% de los pacientes pediátricos (y más de 1 paciente) en cualquiera de los grupos de tratamiento en los estudios controlados con comparador de fase 3.

Tabla 3. Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes en el Tratamiento que Ocurren en > 1% de los Pacientes Pediátricos (y > 1 Paciente) en cualquiera de los Grupos de Tratamientos en Estudios Clínicos Controlados con el Comparador

REACCIONES ADVERSAS	Infecciones no Complicadas de la piel y estructuras de la piel*		Todas las indicaciones†	
	Linezolid (n = 248)	Cefadroxilo (n = 251)	Linezolid (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 en lugares diferentes al lugar de aplicación	0.8	0.4	1.4	2.0
Vértigo	1.2	0.4	0	0

* Los pacientes de 5 a 11 años de edad recibieron Linez

Eurofarma

Tymbro®

Linezolid

200 mg / 100 ml

(Perú, Ecuador y Paraguay) Solución para Perfusión

(México) Solución Inyectable

SISTEMA CERRADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, CONCENTRACIÓN y FORMA FARMACÉUTICA

Tymbro 200 mg / 100 mL

Linezolid

(Perú, Ecuador y Paraguay) Solución para Perfusión

(México) Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa de 300 mL de TYMBRO contiene:

Ingredientes Activos:

Linezolid.....600 mg

Ingredientes Inactivos:

Excipientes c.s.p. 1 bolsa

Contenido Electrolítico: 5 mEq de sodio / 300 mL; 5 mEq de citrato / 300 mL.

Osmolaridad (aprox): 290 mOsm/L

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

(Perú, Ecuador y Paraguay) Solución para Perfusión

(México) Solución Inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones

Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados en las condiciones específicas que se enumeran a continuación. Linezolid no está indicado para el tratamiento de infecciones Gram-negativas. Es esencial que se inicie inmediatamente el tratamiento específico para Gram-negativas si se evidencia o sospecha un patógeno Gram-negativo concomitante [Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4.4)].

4.1.1. Neumonía

Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo casos con bacteremia concurrente, o *Staphylococcus aureus* (únicamente para cepas sensibles a la meticilina) [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

4.1.2. Infecciones de la piel y estructuras de la piel

Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel, que incluyen infecciones de pie diabético, sin osteomielitis concomitante, causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y susceptibles a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*. Linezolid no ha sido estudiado para el tratamiento de úlceras de decúbito [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

Infecciones no complicadas de la piel y estructuras de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (únicamente para cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes* [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

4.1.3. Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina

Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluyen casos con bacteremia concurrente [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad].

4.1.4. Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de Linezolid y otros fármacos antibacterianos, Linezolid debe usarse únicamente para tratar o prevenir infecciones que están probadas o hay fuertes sospechas de ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre el cultivo y la susceptibilidad, se deben considerar la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

La seguridad y la eficacia de las formulaciones de Linezolid administradas durante más de 28 días no han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1. Dosificación y administración generales

La dosis recomendada de Linezolid para el tratamiento de infecciones se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía de Dosificación para Infección

Infección*	Dosificación y Vía de Administración		Duración Recomendada de Tratamiento (Días consecutivos)
	Pacientes Pediátricos †(Nacimiento hasta los 11 años de edad)	Adultos y Adolescentes (12 años de edad y más)	
Neumonía nosocomial	10 mg/kg vía intravenosa cada 8 horas	600 mg vía intravenosa cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteremia concurrente			
Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel			
Infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluyendo bacteremia concurrente	10 mg/kg vía intravenosa cada 8 horas	600 mg vía intravenosa cada 12 horas	14 a 28

*Debido a los patógenos designados [v*er 4.1 Indicaciones*].

† **Neonatos menores de 7 días:** La mayoría de los neonatos prematuros menores de 7 días (edad gestacional menor de 34 semanas) tienen menores valores de aclaramiento sistémico de linezolid y valores AUC más grandes que muchos neonatos al término completo y bebés mayores. Estos recién nacidos deben iniciarse con un régimen de dosificación de 10 mg / kg cada 12 horas. Se puede considerar el uso de 10 mg / kg cada 8 horas en neonatos con una respuesta clínica subóptima. Todos los pacientes neonatos deben recibir 10 mg / kg cada 8 horas a los 7 días de vida [ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo – Uso en Poblaciones Específicas y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

No es necesario reducir la dosis cuando se cambia de administración intravenosa a oral.

4.2.2. Administración Intravenosa

Linezolid Solución para Perfusión se suministra en bolsas de perfusión de un solo uso y listos para usar. Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas antes de ser usados. Compruebe si hay fugas mínimas apretando firmemente la bolsa. Si se detectan fugas, deseche la solución, ya que puede verse afectada la esterilidad del fármaco. Mantenga las bolsas de perfusión en la envoltura hasta que esté listo para usar. Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz. Linezolid Solución para Perfusión puede exhibir un color amarillo que puede intensificarse con el tiempo sin afectar adversamente su potencia.

Linezolid Solución para Perfusión se debe administrar por perfusión intravenosa durante un período de 30 a 120 minutos. No utilice esta bolsa de perfusión intravenosa en conexiones en serie. No se debe agregar aditivos a esta solución. Si Linezolid Solución para Perfusión se debe administrar simultáneamente con otro fármaco, cada fármaco se debe administrar por separado de acuerdo a la dosis recomendada y la vía de administración para cada producto.

Si se utiliza la misma línea intravenosa para la perfusión secuencial de varios fármacos, la línea debe ser enjuagada antes y después de la perfusión de Linezolid con una solución de perfusión compatible con Linezolid Solución para Perfusión y con cualquier otro fármaco administrado a través de esta línea en común.

4.2.3. Compatibilidades

Las soluciones intravenosas compatibles incluyen Inyección de cloruro de sodio USP al 0,9%, Inyección de Dextrosa USP al 5%, e Inyección de Ringer Lactato, USP.

4.2.4. Incompatibilidades

Las incompatibilidades físicas resultan cuando Linezolid Solución para Perfusión se combina con los siguientes fármacos durante la administración simulada del sitio Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, isotionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y trimetoprim-sulfametoxazol. Además, la incompatibilidad química se da cuando Linezolid Solución para Perfusión se combina con ceftriaxona sódica.

4.3 Contraindicaciones

4.3.1. Hipersensibilidad

Las formulaciones de Linezolid están contraindicadas para su uso en pacientes que han sufrido de hipersensibilidad al linezolid o a cualquier otro de sus componentes.

4.3.2. Inhibidor de la Monoamino Oxidasa

Linezolid no debe utilizarse en pacientes que toman algún medicamento que inhiba la monoamino oxidasas A o B (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazida) o dentro de las dos semanas siguientes de tomar algún medicamento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

4.4.1. Mielosupresión

La mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) ha sido reportada en pacientes que reciben linezolid. En los casos en que se conoce el resultado, cuando se suspendió linezolid, los parámetros hematológicos afectados han aumentado a niveles de pretratamiento. Los recuentos sanguíneos completos deben ser monitoreados semanalmente en pacientes que reciben linezolid, especialmente aquellos que reciben linezolid por más de dos semanas, aquellos con mielosupresión preexistente, aquellos que reciben medicamentos concomitantes que producen supresión de médula ósea o aquellos con una infección crónica que tienen tratamiento antibiótico previo o concomitante. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con linezolid en pacientes que desarrollan o tienen un empeoramiento de la mielosupresión.

4.4.2. Neuropatía periférica y óptica

Se han reportado neuropatías periféricas y ópticas en pacientes tratados con Linezolid, principalmente en aquellos que fueron tratados por más del tiempo máximo de tratamiento de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que progresó hasta la pérdida de la visión, los pacientes fueron tratados por más del periodo máximo recomendado. En algunos pacientes que fueron tratados con Linezolid, por menos de 28 días, se ha observado que presentan borrosidad visual. También se han reportado neuropatía periférica y óptica en niños.

Si los pacientes experimentan síntomas de deterioro visual, como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de color, visión borrosa o defecto del campo visual, se recomienda una evaluación oftalmológica. Se debe controlar la función visual en todos los pacientes que toman Linezolid durante largos períodos (≥ 3 meses) y en todos los pacientes que experimenten nuevos síntomas visuales independientemente de la duración de la terapia con Linezolid. En caso ocurra neuropatía periférica u óptica, el uso continuo de Linezolid en estos pacientes debe ser tratado frente a los riesgos potenciales.

4.4.3. Síndrome de serotonina

Se han reportado informes espontáneos del síndrome serotoninérgico incluyendo casos fatales asociados con la co-administración de Linezolid y agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos tales como; Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

A menos que sea clínicamente apropiado y los pacientes sean cuidadosamente observados por signos y/o síntomas del síndrome de serotonina o reacciones de tipo neuroléptico maligno (tipo NMS), linezolid no debe administrarse a pacientes con síndrome carcinoide y/o pacientes que tomen algunos de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT1 (triptanos), meperidina, bupropión, o buspirona [véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo un antidepresivo serotoninérgico o buspirona puede requerir tratamiento urgente con linezolid. Si no se dispone de alternativas a linezolid y los beneficios potenciales del linezolid superan los riesgos del síndrome de serotonina o reacciones de tipo NMS, el antidepresivo serotoninérgico debe detenerse de inmediato y administrarse linezolid. El paciente debe ser monitoreado por dos semanas (cinco semanas si se toma fluoxetina) o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid, lo que ocurra primero. Los síntomas del síndrome de serotonina o reacciones de tipo NMS incluyen hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema que puede llegar hasta el delirio y coma. El paciente también debe ser monitoreado para detener los síntomas del antidepresivo (ver el prospecto del (de los) agente (s) especificado (s) para una descripción de los síntomas de interrupción asociados).

4.4.4 Desequilibrio de la mortalidad en un estudio de investigación de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéter, incluidas las infecciones en el catéter

Se observó un desequilibrio de la mortalidad en pacientes tratados con linezolid en relación con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina en un estudio abierto con pacientes gravemente enfermos con infecciones intravasculares relacionadas al catéter [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%); índice de probabilidad 1.426, IC de 95% 0.970, 2.098]. Aunque no se estableció la causalidad, este desequilibrio observado se produjo principalmente en pacientes tratados con linezolid en quienes se identificaron patógenos Gram-negativos, una combinación de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos, o ningún patógeno identificado al inicio, pero no fueron observados únicamente en pacientes con infecciones por Gram-positivos.

Linezolid no está aprobado y no debe ser utilizado para el tratamiento de pacientes con infecciones circulatorias relacionadas a catéter o infecciones en el sitio del catéter.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos Gram-negativos y no está indicada para el tratamiento de infecciones por Gram-negativos. Es vital que se inicie inmediatamente una terapia específica contra patógenos Gram-negativos si se documenta o se sospecha la presencia de un patógeno Gram-negativo concomitantemente [Ver 4.1 Indicaciones].

4.4.5 Diarrea asociada al *Clostridium difficile*

Se ha reportado Diarrea Asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Linezolid y puede ser desde diarreas leves hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora del colon dando lugar a un excesivo crecimiento de la bacteria *Clostridium difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas productoras de hiperxina de *C. difficile* causan mayor enfermedad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir de colectomía. En todos los pacientes que presenten diarreas después del uso de antibióticos se debe considerar DACD.

Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que DACD ocurre durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma DACD, puede ser necesario suspender el uso continuo de antibióticos no dirigido contra *C. difficile*. El manejo adecuado de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile,* y la evaluación quirúrgica deben establecerse según se indique clínicamente.

4.4.6 Interacciones potenciales que producen elevación de la presión arterial

A menos que los pacientes estén monitoreados para detectar posibles aumentos de la presión arterial, no debe administrarse linezolid en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis, y/o en pacientes que tomen cualquiera de los siguientes medicamentos: agentes simpaticomiméticos de acción directa e indirecta (por ejemplo: pseudoefedrina), agentes vasopresores (por ejemplo: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo: dopamina, dobutamina) [ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

4.4.7 Acidosis láctica

Se ha informado de acidosis láctica con el uso de Linezolid. En los casos reportados, los pacientes experimentaron episodios repetidos de náuseas y vómitos. Los pacientes que desarrollen náuseas o vómitos recurrentes, acidosis sin explicación o un bajo nivel de bicarbonato mientras reciben Linezolid deben recibir evaluación médica inmediata.

4.4.8 Convulsiones

Se ha reportado convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En algunos de estos casos, se informó antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

4.4.9 Hipoglucemia

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de hipoglucemia sintomática en pacientes con diabetes mellitus que recibieron insulina o agentes hipoglucemiantes orales cuando se trataron con linezolid, un inhibidor reversible, no selectivo de la MAO. Algunos inhibidores de la MAO son asociados con episodios hipoglucémicos en pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucémicos. Si bien no se ha establecido una relación causal entre linezolid e hipoglucemia, los pacientes diabéticos deben ser advertidos de posibles reacciones hipoglucémicas cuando se tratan con linezolid. Si se produce hipoglucemia, será necesaria una disminución de la dosis de insulina o un agente hipoglucémico oral, o la interrupción del agente hipoglucémico oral, insulina o linezolid.

4.4.10 Desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos

Prescribir Linezolid en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechosa o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

4.4.11 Uso en Poblaciones Especiales

Uso Pediátric

La seguridad y eficacia de Linezolid para el tratamiento de pacientes pediátricos con las siguientes infecciones están respaldadas por evidencias provenientes de estudios adecuados y bien controlados que fueron realizados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de un estudio controlado con comparador de infecciones por Gram-positivos en pacientes pediátricos con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años (ver 4.1 Indicaciones, 5.2 Propiedades Farmacocinéticas y 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad):

• Neumonía nosocomial.

• Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel.

• Neumonía adquirida en la población (también respaldada por evidencia proveniente de un estudio no controlado realizado en pacientes cuyas edades van de 8 meses a 12 años).

• Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.

La seguridad y eficacia de Linezolid para el tratamiento de pacientes pediátricos con la siguiente infección ha sido establecida en un estudio controlado con comparador realizado en pacientes pediátricos cuyas edades van de 5 a 17 años [ver 5.4 Datos Clínicos sobre Seguridad]:

• Infecciones no complicadas de la piel y estructuras de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*. La información farmacocinética generada en pacientes pediátricos con derivaciones ventriculoperitoneales mostró concentraciones variables de linezolid en el líquido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) después de dosis únicas y múltiples de linezolid; no se alcanzaron o mantuvieron consistentemente concentraciones terapéuticas en el CSF. Por lo tanto, no se recomienda el uso de linezolid para el tratamiento empírico de pacientes pediátricos con infecciones en el sistema nervioso central. Se ha evaluado la farmacocinética de linezolid en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 17 años de edad. En general, el aclaramiento basado en el peso de linezolid disminuye gradualmente con el aumento de la edad de los pacientes pediátricos. Sin embargo, en neonatos pre-término (edad gestacional <34 semanas) < 7 días de edad, el aclaramiento de linezolid es a menudo más bajo que en neonatos 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 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas]. En la experiencia clínica limitada, 5 de 6 (83%) pacientes pediátricos con infecciones debidas a patógenos Gram-positivos con una concentración mínima inhibitoria (CIM) de 4 µg/mL tratados con Linezolid tuvieron restablecimiento clínico. Sin embargo, los pacientes pediátricos mostraron una amplia variabilidad en la depuración de linezolid y exposición sistémica (AUC) en comparación con los adultos. En pacientes pediátricos con una respuesta clínica sub-óptima, 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 5.2 Propiedades Farmacocinéticas y 4.2 Posología y forma de administración].

Uso geriátric

De los 2046 pacientes tratados con Linezolid en pruebas clínicas controladas con comparador en Fase 3, 589 (29%) tenían 65 años o más y 253 (12%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

4.4.12 Información para orientar a los pacientes

Se debe aconsejar a los pacientes que los fármacos antibacterianos, incluyendo Linezolid, se deben utilizar únicamente para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones virales (por ejemplo, un resfrío común). Cuando se prescribe Linezolid para tratar una infección bacteriana, se les debe decir a los pacientes que es normal sentir mejorías en el transcurso de la terapia, la medicación se debe tomar exactamente según lo indicado. Saltarse las dosis o no completar el tratamiento puede (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas por Linezolid u otros fármacos antibacterianos en un futuro.

Se debe aconsejar a los pacientes que:

• Linezolid puede ser tomado con o sin alimentos.

• Se debe informar a su médico si tiene antecedentes de hipertensión.

• Se debe evitar grandes cantidades de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina mientras se toma Linezolid.

Los alimentos con alto contenido de tiramina incluyen todos aquellos que pueden haber sufrido cambios de proteína por envejecimiento, fermentación, decapado o ahumado para mejorar el sabor, como los quesos añejos, las carnes fermentadas o secadas al aire, chucrut, salsa de soja, cervezas de barril y vinos tintos. El contenido de tiramina de cualquier alimento rico en proteínas puede aumentar si se almacena durante mucho tiempo o refrigera incorrectamente.

• Se debe informar a su médico si toman medicamentos que contengan clorhidrato de Pseudoefedrina o clorhidrato de Fenilpropanolamina, como los remedios para resfríos y descongestionantes.

• Se debe informar a su médico si toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina u otros antidepresivos.

• Se debe informar a su médico si experimentan cambios en su visión.

• Se debe informar a su médico si tienen antecedentes de convulsiones.

• La diarrea es un problema común causado por los antibióticos, que generalmente termina cuando se suspende el antibiótico. En ocasiones, después de iniciar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar diarrea acuosas y sanguinolentas (con o sin cólicos estomacales y fiebre), incluso hasta dos meses o más después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactar a su médico tan pronto como sea posible.

• Informar al paciente, especialmente para aquellos que padecen de diabetes mellitus, pueden padecer de reacciones hipoglucémicas, como la diaforesis y temblores, o pueden tener glucosa baja en la sangre cuando se trata con linezolid. Si se producen tales reacciones, los pacientes deben ponerse en contacto con un médico u otro profesional de salud para un tratamiento adecuado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1 Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

Linezolid es un inhibidor reversible, no selectivo de la monoamino oxidasa. [Ver 4.3 Contraindicaciones y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

4.5.2 Agentes Serotoninérgicos y Adrenérgicos

Linezolid tiene el potencial para interaccionar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos. [Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas].

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de por vida en animales para evaluar el potencial carcinogénico del linezolid. Tampoco se encontró potencial mutagénico ni clastogénico en una serie de ensayos que incluyeron: ensayo de mutagenicidad (reversión bacteriana de Ames y mutación de células CHO), ensayo *in vitro* de síntesis no programada del ADN (UDS), ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de linfocito humano y un ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratón.

Linezolid no afectó la fertilidad o el desempeño reproductivo de las ratas adultas. Presentó una disminución reversible de la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas macho adultas cuando se administró una dosis ≥ 50 mg/kg/día, con exposiciones aproximadamente iguales o mayores que el nivel de exposición humana esperado (las comparaciones de exposición se basan en AUCs). Los efectos reversibles de fertilidad fueron mediados por la espermatogénesis alterada. Las espermátidas afectadas contenían mitocondrias anormalmente formadas y orientadas y no eran viables. Se observó hipertrofia de células epiteliales e hiperplasia en el epidídimo junto con disminución de fertilidad. No se observaron cambios epididimales similares en perros.

En ratas macho sexualmente maduras, expuestas a fármacos como juveniles, se observó una leve disminución de la fertilidad tras el tratamiento con linezolid durante la mayor parte de su período de desarrollo sexual (50 mg/kg/día de 7 a 36 años y 100 mg/kg/día por día, de 37 a 55 años), con exposiciones de hasta 1.7 veces superiores a las AUCs observadas en pacientes pediátricos de 3 meses a 11 años. No se observó disminución de la fertilidad en períodos de tratamiento más cortos, lo que corresponde a la exposición *in útero* a través del período neonatal temprano (desde el día 6 de gestación hasta el día 5 postnatal), exposición neonatal (de 5 a 21 días posnatal), o exposición juvenil (de 22 a 35 días postnatal). Se observaron bajas reversibles en la motilidad de los espermatozoides y alteración de la morfología espermática en ratas tratadas a partir del día 22 al 35 postnatal.

Toxicología y/o Farmacología Animal

Los principales órganos de toxicidad de linezolid fueron similares en ratas y perros jóvenes y adultos. La mielosupresión depende de la dosis y el tiempo, en estudios con animales se evidencia en la médula ósea hipocelular / disminución de la hematopoyesis, disminución de la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado, y disminución de los niveles de eritrocitos circulantes, leucocitos y plaquetas. La depleción linfoide se produjo en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. En general, los hallazgos linfoides se asociaron con anorexia, pérdida de peso y supresión de la ganancia de peso corporal, lo que puede haber contribuido a los efectos observados.

En ratas a las que se administró linezolid por vía oral durante 6 meses, se observó una degeneración axonal no reversible, mínima a leve, de los nervios ciáticos a 80 mg / kg / día; la degeneración mínima del nervio ciático también se observó en 1 hombre a este nivel de dosis en una necropsia intermedia de 3 meses. Se realizó una evaluación morfológica sensible de los tejidos fijados por perfusión para investigar la evidencia de degeneración del nervio óptico. La degeneración del nervio óptico de mínimo a moderado fue evidente en 2 ratas macho después de 6 meses de dosificación, 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 informada en ratas envejecidas y puede ser una exacerbación del cambio de fondo común.

Estos efectos fueron observados a niveles de exposición que son comparables a aquellos observados en algunos sujetos humanos. Los efectos hematopoyéticos y linfoides fueron reversibles, aunque en algunos estudios, la reversión fue incompleta dentro de la duración del período de recuperación.

4.6.2 Embarazo

Efectos Teratogénicos - Embarazo Categoría C

Linezolid no fue teratogénico en ratones, ratas o conejos con niveles de exposición de 6.5 veces (en ratones), el equivalente (en ratas), o 0.06 veces (en conejos) el nivel de exposición esperado en humanos, con base en las AUCs. Sin embargo, se observó toxicidad embrionaria y fetal (ver Efectos no Teratogénicos). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Debe usarse Linezolid en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no Teratogénicos

En ratones, se observaron toxicidades embrionarias y fetales sólo con dosis que causaron toxicidad materna (signos clínicos y disminución de ganancia de peso corporal). Una dosis de 450 mg/kg/día (6.5 veces el nivel de exposición estimado en seres humanos con base en las AUCs) se correlacionó con el aumento de muertes embrionarias post-implantación, incluida pérdida de toda la camada, disminución de los pesos corporales fetales y aumento de la incidencia de fisión del cartílago costal. En ratas, se observó toxicidad fetal leve con 15 y 50 mg/kg/día (niveles de exposición de hasta 0,22 veces aproximadamente a la exposición humana equivalente estimada, respectivamente, con base a las AUCs). Los efectos consistieron en disminución de los pesos corporales fetales y disminución de la osificación de esternebras, un hallazgo que se observa con frecuencia en relación con la disminución de los pesos corporales fetales. Se observó ligera toxicidad materna, en forma de disminución de la ganancia de peso corporal, con 50 mg/kg/día. En conejos, se produjo disminución del peso corporal fetal sólo en presencia de toxicidad materna (signos clínicos, disminución de la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos) cuando se administraron dosis de 15 mg/kg/día (0.06 veces la exposición humana estimada en base a las AUCs). Cuando se trató ratas hembras con 50 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición estimada en seres humanos en base al AUC) de linezolid durante el embarazo y la lactancia, se observó disminución de la supervivencia de las crías en los días postnatales 1 a 4. Las crías machos y hembras que pudieron madurar hasta alcanzar la edad reproductiva, una vez apareadas, mostraron aumento de pérdida antes de la implantación.

4.6.3 Madres que dan de lactar

Linezolid y sus metabolitos son excretados a través de la leche de ratas que amamantan. Las concentraciones en la leche fueron similares a aquellas obtenidas en el plasma materno. Se desconoce si linezolid se excreta a través de la leche humana. Dado que muchos medicamentos son excretados a través de la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administre Linezolid a mujeres que dan de lactar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos o síntomas de alteración visual mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

4.8.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, el índice de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco puede no ser directamente comparado a índices en los ensayos clínicos de otro medicamento y puede no reflejar los índices observados en la práctica.

Adultos

La seguridad de las formulaciones de Linezolid fue evaluada en 2046 pacientes adultos incorporados en 7 ensayos clínicos controlados Fase III con comparador, quienes fueron tratados por 28 días.

De los pacientes tratados por infecciones no complicadas de piel y estructuras de la piel (uSSSIs, por sus siglas en inglés), el 25,4% de los pacientes tratados con Linezolid y el 19,6% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el fármaco. Para todas las demás indicaciones, el 20,4% de los pacientes tratados con Linezolid y el 14,3% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el fármaco.

La Tabla 2 muestra la incidencia de todas las reacciones adversas de causalidad, emergentes del tratamiento reportadas en al menos el 1% de los pacientes adultos en estos estudios con la dosis de Linezolid.

Tabla 2. Incidencia (%) de reacciones adversas emergentes en el tratamiento que ocurren en > 1% de pacientes adultos tratados con Linezolid en estudios clínicos controlados con comparador.

REACCIONES ADVERSAS	Infecciones no Complicadas de la piel y estructuras de la piel		Todas las indicaciones	
	Linezolid 400 mg por vía oral cada 12 horas (n = 548)	Claritromicina 250 mg por vía oral cada 12 horas (n = 537)	Linezolid 600 mg cada 12 horas (n = 1498)	Todos los 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
Mareo	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 sabor	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 micótica	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 de 200 mg por vía oral cada 12 horas; Ceftriaxona de 1 g por vía intravenosa cada 12 horas; Dicloxacilina de 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 uSSSIs, el 3,5% tratado con Linezolid y el 2,4% de los pacientes tratados con comparador suspendieron el tratamiento debido a los efectos adversos relacionados con el fármaco. Para todas las demás indicaciones, las interrupciones debidas a reacciones adversas relacionadas con el fármaco ocurrieron en el 2,1% de pacientes tratados con Linezolid y en el 1,7% de pacientes tratados con comparador. Los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea y vómitos.

Pacientes pediátricos:

Se evaluó la seguridad de las formulaciones de Linezolid en 215 pacientes pediátricos con edades que van desde el nacimiento hasta los 11 años, y en 248 pacientes pediátricos con edades que van de 5 a 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 con comparador Fase 3, y recibieron tratamiento por 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 2:1 (linezolid: vancomicina), la mortalidad fue 6.0% (13/215) en el grupo medicado con linezolid y 3.0% (3/101) en el grupo medicado con 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 uSSSIs, el 19,2% tratado con Linezolid y el 14,1% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un evento adverso. Para todas las demás indicaciones, el 18,8% de los pacientes tratados con Linezolid y el 34,3% de los pacientes tratados con comparador experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el fármaco.

La Tabla 3 muestra la incidencia de todas las reacciones adversas de causalidad, emergentes del tratamiento presentadas en más del 1% de los pacientes pediátricos (y más de 1 paciente) en cualquiera de los grupos de tratamiento en los estudios controlados con comparador de fase 3.

Tabla 3. Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes en el Tratamiento que Ocurren en > 1% de los Pacientes Pediátricos (y > 1 Paciente) en cualquiera de los Grupos de Tratamientos en Estudios Clínicos Controlados con el Comparador

REACCIONES ADVERSAS	Infecciones no Complicadas de la piel y estructuras de la piel*		Todas las indicaciones†	
	Linezolid (n = 248)	Cefadroxilo (n = 251)	Linezolid (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 en lugares diferentes al lugar de aplicación	0.8	0.4	1.4	2.0
Vértigo	1.2	0.4	0	0

* Los pacientes de 5 a 11 años de edad recibieron Linezolid de 10 mg / kg