

# BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## **linezolida**

“Medicamento Genérico - Lei nº 9.787, de 1999”



## **Solução Injetável**

2 mg/mL



# linezolida

“Medicamento Genérico - Lei nº 9.787, 1999”

## FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável, incolor, estéril e apirogênica.

## APRESENTAÇÃO

Linezolida - solução injetável 2 mg/mL: embalagem contendo bolsa de polipropileno (PP) com 300 mL. Cada bolsa de polipropileno contém 600 mg de linezolida em 300 mL de solução injetável.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAVENOSO E INDIVIDUALIZADO

### USO ADULTO

### USO PEDIÁTRICO (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)

(SISTEMA FECHADO) - Bolsa de Polipropileno (PP)

## COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução, contém:

linezolida..... 2 mg  
excipientes q.s.p..... 1 mL

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado (0,16%), ácido cítrico anidro (0,086%), glicose anidra (4,57%), hidróxido de sódio<sup>a</sup>, ácido clorídrico<sup>a</sup> e água para injetáveis.

<sup>a</sup> = para ajuste de pH

Conteúdo de sódio (Na<sup>+</sup>) = 0,38 mg/mL

Conteúdo eletrolítico = 5 mEq/300 mL

Osmolaridade = 306 mOsm/L

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Linezolida está indicada no tratamento de infecções presumidas ou comprovadamente causadas por bactérias suscetíveis (vide o espectro de ação no item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Entre estas infecções bacterianas se destacam as associadas com bacteremia concomitante, como por exemplo: 1) Pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (incluindo aquelas relacionadas à ventilação mecânica) ou comunitário; 2) Infecções de pele e de partes moles complicadas (incluindo pé diabético sem osteomielite concomitante) e não complicadas; 3) Infecções enterocócicas, incluindo aquelas causadas por cepas de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina. A linezolida é ativa somente contra bactérias Gram-positivas. A linezolida não tem atividade contra patógenos Gram-negativos. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### ADULTOS

Infecções enterocócicas resistentes à vancomicina: pacientes adultos com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada ou suspeita foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego comparando uma dose alta de linezolida (600 mg) com uma dose baixa de linezolida (200 mg) dadas a cada 12 horas (q12h) por via intravenosa (IV) ou oral durante 7 a 28 dias. As taxas de cura para a população ITT com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada no *baseline* são apresentadas na Tabela 1 por

origem de infecção. A taxa de cura foi maior no braço de dose alta do que no braço de dose baixa, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Tabela 1. Taxas de cura na visita do teste de cura para pacientes adultos itt com infecções enterocócicas resistentes à vancomicina documentadas no *baseline*

Origem da Infecção	Curado	
	Linezolida 600 mg q12h n/N (%)	Linezolida 200 mg q12h n/N (%)
Qualquer local	39/58 (67)	24/46 (52)
Qualquer local com bacteremia associada	10/17 (59)	4/14 (29)
Bacteremia de origem desconhecida	5/10 (50)	2/7 (29)
Pele e estrutura dérmica	9/13 (69)	5/5 (100)
Trato urinário	12/19 (63)	12/20 (60)
Pneumonia	2/3 (67)	0/1 (0)
Outro*	11/13 (85)	5/13 (39)

\* Inclui origens de infecção, tais como, abscesso hepático, sepsia biliar, vesícula biliar necrótica, abscesso pericolônico, pancreatite e infecção relacionada ao cateter.

Pneumonia nosocomial: pacientes adultos com pneumonia nosocomial clínica e radiologicamente documentada foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego. Os pacientes foram tratados durante 7 a 21 dias. Um grupo recebeu 600 mg q12h em injeção intravenosa de linezolida, e o outro grupo recebeu 1 g q12h de vancomicina intravenosa. Ambos os grupos receberam aztreonam concomitante (1 a 2 g intravenosa a cada 8 horas), que poderia ser continuado se clinicamente indicado. As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 57% para os pacientes tratados com linezolida e 60% para os tratados com vancomicina. As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis com pneumonia associada à ventilação foram de 47% para pacientes tratados com linezolida e de 40% para os tratados com vancomicina. Uma análise com intenção de tratar modificada (MITT) de 94 pacientes tratados com linezolida e de 83 tratados com vancomicina incluía indivíduos que tiveram um agente patológico isolado antes do tratamento. As taxas de cura na análise MITT foram de 57% em pacientes tratados com linezolida e de 46% em pacientes tratados com vancomicina. As taxas de cura por patógeno para pacientes avaliáveis microbiologicamente são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes adultos microbiologicamente avaliáveis com pneumonia nosocomial

Patógeno	Curado	
	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	23/38 (61)	14/23 (61)
<i>S. aureus</i> resistente à metilina	13/22 (59)	7/10 (70)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/9 (100)	9/10 (90)

Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica: pacientes adultos com infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica documentadas, foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de uso duplo de tratamento inativo, comparando medicações em estudo administradas por via intravenosa seguidas de medicações dadas oralmente durante um total de 10 a 21 dias de tratamento. Um grupo de pacientes recebeu injeção com 600 mg q12h IV de linezolida seguida de comprimidos com 600 mg q12h de linezolida; o outro grupo recebeu 2 g de oxacilina a cada 6 horas (q6h) IV seguido de 500 mg q6h de dicloxacilina oralmente. As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 90% em pacientes tratados com linezolida e de 85% em pacientes tratados com oxacilina. Uma análise com intenção de tratar modificada (MITT) de 316 pacientes tratados com linezolida e de 313 pacientes tratados com oxacilina incluía pacientes que preenchiam todos os critérios para a entrada no estudo. As taxas de cura na análise MITT foram de 86% em pacientes tratados com linezolida e de 82% em pacientes tratados com oxacilina. As taxas de cura por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes adultos microbiologicamente avaliáveis com infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica

Patógeno	Curado	
	linezolida n/N (%)	oxacilina/dicloxacilina n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	73/83 (88)	72/84 (86)
<i>S. aureus</i> resistente à metilina	2/3 (67)	0/0 (-)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/6 (100)	3/6 (50)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	18/26 (69)	21/28 (75)

Um estudo separado forneceu conhecimento adicional com o uso de linezolida no tratamento de infecções devido ao *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA). Este foi um estudo randomizado, aberto, em pacientes adultos hospitalizados com infecção devido a MRSA documentada ou suspeita. Um grupo de pacientes recebeu injeção com 600 mg q12h de linezolida IV seguida por comprimidos com 600 mg q12h de linezolida. O outro grupo de pacientes recebeu 1 g q12h de vancomicina IV. Ambos os grupos foram tratados durante 7 a 28 dias e puderam receber aztreonam ou gentamicina concomitante se clinicamente indicado. As taxas de cura em pacientes microbiologicamente avaliáveis com infecção devido ao MRSA na pele ou na estrutura dérmica foram de 26/33 (79%) para pacientes tratados com linezolida e de 24/33 (73%) para pacientes tratados com vancomicina.

#### PACIENTES PEDIÁTRICOS

Infecções devido a organismos Gram-positivos: um estudo sobre segurança e eficácia forneceu conhecimento sobre o uso de linezolida em pacientes pediátricos para o tratamento de pneumonia nosocomial, infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica, bacteremia relacionada ao cateter, bacteremia de origem não identificada e outras infecções devido patógenos bacterianos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente e suscetível à metilina e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Os pacientes pediátricos recém-nascidos a 11 anos de idade com infecções causadas por organismos Gram-positivos documentadas, ou suspeitas foram inscritos em um estudo randomizado, aberto, comparador-controlado. Um grupo de pacientes recebeu injeção com 10 mg/kg de linezolida IV a cada 8 horas (q8h) seguida por linezolida para 10 mg/kg q8h de Suspensão Oral. Um segundo grupo recebeu 10 a 15 mg/kg de vancomicina IV a cada 6 a 24 horas, dependendo da idade e do *clearance* renal. Pacientes que tinham infecções VRE confirmadas foram colocados em um terceiro braço do estudo e receberam 10 mg/kg q8h de linezolida IV e/ou oralmente. Todos os pacientes foram tratados durante um total de 10 a 28 dias e puderam receber antibióticos Gram-negativos concomitantes se clinicamente indicado. Na população com intenção de tratar (ITT), havia 206 pacientes randomizados para linezolida e 102 pacientes randomizados para vancomicina. Cento e dezessete (57%) pacientes tratados com linezolida e 55 (54%) tratados com vancomicina eram clinicamente avaliáveis. As taxas de cura em pacientes ITT foram de 81% em pacientes randomizados para linezolida e de 83% em pacientes randomizados para vancomicina (Intervalo de Confiança de 95% da diferença do tratamento; -13%, 8%). As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 91% em pacientes tratados com linezolida e de 91% em pacientes tratados com vancomicina (IC de 95%; -11%, 11%). Os pacientes com intenção de tratar modificada (MITT) incluíam pacientes ITT que, nos valores basais, tiveram um elemento patológico Gram-positivo isolado no local da infecção ou no sangue. As taxas de cura em pacientes MITT foram de 80% em pacientes randomizados para linezolida e de 90% em pacientes randomizados para vancomicina (IC de 95%; -23%, 3%). As taxas de cura para pacientes ITT, MITT e clinicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 4. Após o estudo ter sido completado, 13 pacientes adicionais que variavam de 4 dias a 16 anos de idade foram inscritos em uma extensão aberta do braço VRE do estudo. A Tabela 5 fornece as taxas de cura clínica por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis, incluindo pacientes microbiologicamente avaliáveis com *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina na extensão deste estudo.

Tabela 4. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes pediátricos com intenção de tratar, intenção de tratar modificada e clinicamente avaliáveis através de diagnóstico no *baseline*

População	ITT		MITT*		Clinicamente Avaliáveis	
	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)	linezolida n/N (%)	vancomi cina n/N (%)
Qualquer diagnóstico	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
Bacteremia de Origem Não Identificada	22/29 (76)	11/16 (69)	8/12 (67)	7/8 (88)	14/17 (82)	7/9 (78)

Bacteremia relacionada ao cateter	30/41 (73)	8/12 (67)	25/35 (71)	7/10 (70)	21/25 (84)	7/9 (78)
Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
Pneumonia nosocomial	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
Outras infecções	24/26 (92)	8/9 (89)	11/12 (92)	4/4 (100)	18/19 (95)	4/4 (100)

\*Pacientes MITT = ITT com um elemento patológico Gram-positivo isolado no *baseline*

Tabela 5. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes pediátricos microbiologicamente avaliáveis com infecções devido a patógenos Gram-positivos

Patógeno	Microbiologicamente Avaliável	
	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)
<i>Enterococcus faecium</i> resistente à vancomicina	6/8 (75) *	0/0 (-)
<i>Staphylococcus aureus</i>	36/38 (95)	23/24 (96)
<i>S.aureus</i> resistente à metilina	16/17 (94)	9/9 (100)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2/2 (100)	1/2 (50)

\*Inclui dados de 7 pacientes inscritos na extensão aberta deste estudo.

**ESTUDO CLÍNICO DE INFECÇÕES GRAM-POSITIVAS DA CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS AO CATETER** - Um estudo clínico, aberto, randomizado, foi conduzido em pacientes adultos com infecções sistêmicas relacionadas ao cateter causadas por patógenos Gram-positivos comparando linezolida (600 mg a cada 12 horas IV/oral) com vancomicina 1 g IV a cada 12 horas ou oxacilina 2 g IV a cada 6 horas/dicloxacilina 500 mg por via oral, a cada 6 horas com duração do tratamento de 7 a 28 dias. A taxa de mortalidade neste estudo foi 78/363 (21,5%) e 58/363 (16,0%) para a linezolida e o comparador, respectivamente. Com base nesses resultados de regressão logística, a razão estimada é de 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Como a causalidade não foi estabelecida, o desequilíbrio observado ocorreu principalmente em pacientes tratados com linezolida que apresentavam no pré-tratamento patógenos Gram-negativos, mistura de patógenos Gram-negativos e Gram-positivos, ou nenhum patógeno. Pacientes randomizados para linezolida que tinham somente uma infecção Gram-positiva no pré-tratamento, incluindo o subgrupo de pacientes com bacteremia Gram-positiva apresentaram uma taxa de sobrevida similar ao comparador.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS** - A linezolida é um agente antibacteriano sintético pertencente a uma nova classe de antibióticos, as oxazolidinonas, com atividade *in vitro* contra as bactérias Gram-positivas aeróbicas, algumas bactérias Gram-negativas e microrganismos anaeróbicos. A linezolida inibe seletivamente a síntese proteica bacteriana através de um mecanismo de ação singular. A linezolida liga-se aos sítios do ribossomo bacteriano (23S da subunidade 50S) e impede a formação de um complexo de iniciação 70S funcional, essencial para o processo de transcrição.

Suscetibilidade: somente microrganismos relevantes às indicações clínicas estão presentes a seguir:

Categoria
ORGANISMOS SUSCETÍVEIS (inclusive os resistentes à oxacilina e aos glicopeptídeos)
1) Microrganismos Gram-positivos aeróbicos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Staphylococci coagulase negativa
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococci do grupo C
Streptococci do grupo G
2) Microrganismos Gram-positivos anaeróbicos
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>

*Peptostreptococcus* species

**MICROORGANISMOS RESISTENTES**

*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria* species  
*Enterobacteriaceae*  
*Pseudomonas* species

\* a eficácia clínica foi demonstrada para isolados suscetíveis em indicações clínicas aprovadas.

O efeito pós-antibiótico *in vitro* (EPA) da linezolida para o *Staphylococcus aureus* foi de aproximadamente 2 horas.

Parâmetros de avaliação: os seguintes valores da MIC separam as cepas isoladas sensíveis das cepas isoladas não sensíveis:

Patógeno	Critérios de interpretação da suscetibilidade					
	MIC (mcg/mL)			Difusão em disco (diâmetros da zona em mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2	4	≥8	≥23	21-22	≤20
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>a</sup>	≤4	-	-	≥21	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup>	≤ <sup>b</sup>	-	-	≥21 <sup>c</sup>	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. (exceto <i>S. pneumoniae</i> ) <sup>a</sup>	≤ <sup>b</sup>	-	-	≥21 <sup>c</sup>	-	-

S = Suscetível; I = Suscetibilidade Intermediária; R = Resistente

<sup>a</sup> A ausência de dados atuais sobre cepas resistentes impede a definição de outras categorias que não a categoria "suscetível". As cepas com resultados sugestivos de uma categoria "não-suscetível" devem ser testadas novamente e caso o resultado seja confirmado, devem ser encaminhadas para um laboratório de referência para testes adicionais.

<sup>b</sup> Os padrões de interpretação para *S. pneumoniae* e *Streptococcus* spp. (exceto *S. pneumoniae*) são aplicáveis apenas para testes realizados por microdiluição utilizando meio Mueller-Hinton cátion-ajustado com 2 a 5% de sangue lisado de cavalo semeado diretamente com uma suspensão de colônia e incubado a 35°C por 20 a 24 horas.

<sup>c</sup> Os padrões de interpretação dos diâmetros de zona são aplicáveis apenas para testes realizados utilizando Agar Mueller-Hinton enriquecido com 5% de sangue defibrinado de ovelha semeado diretamente com uma suspensão de colônia e incubado a 5% de CO<sub>2</sub> a 35°C por 20 a 24 horas.

Os estudos usados para definir os parâmetros de avaliação acima foram os métodos padronizados de microdiluição e difusão em ágar do NCCLS (Comitê Nacional para Padrões Laboratoriais Clínicos dos Estados Unidos).

**PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS** – 1) Absorção: a linezolida é absorvida rápida e extensivamente após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração e a biodisponibilidade oral absoluta (equivalência dos níveis séricos atingidos com as doses oral e intravenosa) é completa (aproximadamente 100%). A absorção a partir da suspensão oral é semelhante a obtida com os comprimidos revestidos e não é afetada significativamente por alimentos. A C<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> (média e desvio padrão) da linezolida plasmática no estado de equilíbrio foram determinadas em 15,1 (2,5) mg/L e 3,68 (2,68) mg/L, respectivamente, após administrações intravenosas de 600 mg, a cada 12 horas. Em outro estudo com dose oral de 600 mg a cada 12 horas, a C<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> foram determinadas em 21,2 (5,8) mg/L e 6,15 (2,94) mg/L, respectivamente, no estado de equilíbrio. As condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no segundo dia de tratamento. 2) Distribuição: o volume de distribuição no estado de equilíbrio é, em média, de 40 a 50 litros em adultos saudáveis e aproxima-se do volume de água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 31% e não é dependente da concentração plasmática. As concentrações da linezolida foram determinadas em vários fluidos em estudos com número limitado de voluntários após a administração de doses múltiplas. As razões da linezolida na saliva e no suor em relação ao plasma foram 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respectivamente. As mesmas razões para a secreção líquida de revestimento epitelial e para as células alveolares do pulmão, quando medidas na concentração máxima em estado de equilíbrio dinâmico, foram 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respectivamente. Informações sobre a farmacocinética em pacientes pediátricos com derivação ventrículo-peritoneal mostraram concentrações variáveis de linezolida no fluido cefalorraquidiano após dose única e múltiplas de linezolida. As concentrações terapêuticas não foram alcançadas ou mantidas no fluido cefalorraquidiano. Portanto, o uso da linezolida para tratamento empírico de pacientes pediátricos com infecções do sistema nervoso não é recomendado. 3) Metabolismo: a oxidação metabólica do anel de morfina resulta

principalmente em dois derivados inativos do ácido carboxílico de anel aberto. O metabólito de ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) é menos abundante. O metabólito de hidroxietilglicina (PNU-142586) é o metabólito humano predominante e se forma por um processo não enzimático. Foram caracterizados outros metabólitos inativos em menor proporção. 4) Eliminação: em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada, a linezolida é excretada na urina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) e como PNU-142300 (10%), no estado de equilíbrio. Nenhuma concentração do fármaco inalterado é encontrada nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são excretados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A meia-vida de eliminação é, em média, de cinco a sete horas. A depuração não renal responde por cerca de 65% da depuração total da linezolida. Observa-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com o aumento das doses de linezolida. Isso parece ser devido à depuração renal e não renal menores na presença de concentrações mais elevadas de linezolida. Entretanto, a diferença na depuração é pequena e, aparentemente, não se reflete na meia-vida de eliminação.

**POPULAÇÕES ESPECIAIS** - A  $C_{máx}$  e o volume de distribuição (Vss) da linezolida são similares independente da idade nos pacientes pediátricos. Porém, a depuração da linezolida varia em função da idade. Com exceção dos neonatos pré-termo menores que uma semana de idade, a depuração é mais rápida em grupos de pacientes mais jovens, entre 1 semana e 11 anos de idade, resultando numa área sob a curva (AUC) e meia-vida menores que em adultos. A depuração da linezolida diminui gradativamente com o aumento da idade dos pacientes pediátricos e em pacientes adolescentes o valor médio da depuração se aproxima do observado na população adulta.

**NEONATOS, CRIANÇAS E ADOLESCENTES** - Em neonatos de até 1 semana, a depuração sistêmica da linezolida (baseado no peso corporal) aumenta rapidamente na primeira semana de vida. Portanto, neonatos recebendo doses de 10 mg/kg a cada 8 horas terão maior exposição sistêmica no primeiro dia após o nascimento. Entretanto, não se espera acúmulo excessivo com esta dosagem durante a primeira semana de vida devido ao aumento da depuração durante este período. Em crianças de 1 semana a 12 anos de idade, a administração de 10 mg/kg a cada 8 horas resultou em exposição semelhante à obtida em adultos recebendo 600 mg a cada 12 horas. Crianças e adolescentes (< 18 anos de idade); em adolescentes (12 a 17 anos), a farmacocinética da linezolida foi similar a de adultos após uma dose de 600 mg. Portanto, adolescentes recebendo 600 mg a cada 12 horas apresentam exposição similar à observada em adultos recebendo a mesma dose.

**IDOSOS** - A farmacocinética da linezolida não é significativamente diferente em pacientes com 65 anos ou mais.

**MULHERES** - As mulheres apresentam um volume de distribuição um pouco menor que os homens e a depuração média diminuem aproximadamente 20%, quando corrigida para o peso corporal. As concentrações plasmáticas são um pouco mais elevadas em mulheres e isso pode ser atribuído, em parte, às diferenças no peso corporal. Entretanto, como a meia-vida média da linezolida não é significativamente diferente em homens e mulheres, não se espera que as concentrações plasmáticas em mulheres aumentem substancialmente acima dos valores sabidamente tolerados e, por essa razão, não são necessários ajustes posológicos.

**PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL** - Após dose única de 600 mg, houve um aumento de 7 a 8 vezes na exposição aos 2 principais metabólitos da linezolida no plasma de pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.: depuração de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, não houve aumento na AUC do fármaco inalterado. Embora haja remoção dos principais metabólitos da linezolida por hemodiálise, os níveis plasmáticos dos metabólitos após dose única de 600 mg foram consideravelmente mais altos após diálise do que aqueles observados em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada. Em 24 pacientes com insuficiência renal grave, 21 destes estavam sob hemodiálise regular, picos de concentrações plasmáticas dos 2 principais metabólitos após vários dias de tratamento foi cerca de 10 vezes as concentrações observadas em pacientes com função renal normal. Nível de pico plasmático da linezolida não foi afetado. O significado clínico destes achados não foi estabelecido, assim como o limite de segurança (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, pois a depuração renal é independente da depuração de creatinina. Observou-se, contudo, que aproximadamente 30% do nível sérico é removido durante uma sessão de hemodiálise. Assim, a linezolida deve ser administrada preferencialmente após a diálise.

**PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA** - Dados limitados indicam que a farmacocinética da linezolida e seus metabólitos (PNU-142300 ou PNU-142586) não se alterou em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh classe A ou B). Por essa razão, não é necessário ajuste posológico nesses pacientes. A farmacocinética da linezolida em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) não foi avaliada. Entretanto, como a linezolida é metabolizada por um processo não enzimático, não se espera que o comprometimento da função hepática altere significativamente seu metabolismo (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS** - A fertilidade e a reprodução de ratos machos em níveis de exposição aproximadamente iguais aos valores esperados em humanos foram reduzidas pela linezolida, em

animais sexualmente maduros, estes efeitos foram reversíveis. Os efeitos reversíveis sobre a fertilidade foram mediados por alterações na espermatogênese. Os espermatozoides afetados continham mitocôndrias formadas e orientadas de forma anormal e não eram viáveis. A presença de esperma anormal no epidídimo foi acompanhada por hipertrofia epitelial e hiperplasia. Não foi observado hipertrofia epididimal em cães tratados por 1 mês, embora as alterações de testículos, epidídimo e peso da próstata tenham sido aparentes. Uma leve diminuição da fertilidade após tratamento oral foi apresentada por ratos adultos sexualmente maduros assim como ratos jovens, que receberam tratamento durante o período de desenvolvimento sexual (50 mg/kg/dia do dia 7 ao 36 pós-natal e 100 mg/kg/dia do dia 37 ao 55), com níveis de exposição de até 1,7 vezes a média da AUC em pacientes pediátricos de 3 meses a 11 anos. A diminuição da fertilidade não foi observada após tratamento *in utero* de curto prazo durante o início do período neonatal (dia 6 da gestação até dia 5 pós-natal), exposição neonatal (dia 5 a 21 pós-natal), ou exposição juvenil (dia 22 a 35 pós-natal). Foram observadas reduções reversíveis na motilidade e morfologia dos espermatozoides em ratos após tratamento durante os dias 22 a 35 pós-natal. Os estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos e ratos não apresentaram evidências de efeito teratogênico para níveis de exposição até 4 vezes aos utilizados em humanos. Entretanto, as mesmas concentrações de linezolida causaram toxicidade materna em camundongos e foram observados aumento na mortalidade de embriões, incluindo perda total da prole, pesos corporais fetais reduzidos e exacerbação da predisposição genética normal a variações esternas na cepa de camundongo. Em ratos, foi observada leve toxicidade materna em doses menores do que as exposições clínicas esperadas. Do mesmo modo, também foi determinada toxicidade fetal leve manifestada como pesos corporais fetais reduzidos, ossificação reduzida das esternébras, sobrevida reduzida da prole e retardos leves da maturação. Quando do acasalamento, esses mesmos filhotes apresentaram evidências de aumento da perda na fase de pré-implantação com correspondente diminuição de fertilidade, e esse achado foi relacionado com a dose e reversível após interrupção. A linezolida e seus metabólitos são excretados no leite de ratas lactantes e as concentrações observadas foram maiores do que no plasma materno. A linezolida não foi teratogênica em coelhos quando administrada a cada 12 horas com dose oral total de até 15 mg/kg/dia (0,06 vezes a exposição clínica, baseado na AUC). A toxicidade materna (sinais clínicos, redução do ganho de peso corpóreo e consumo de alimento) ocorreu a 5 e 15 mg/kg/dia, e redução de peso corpóreo fetal ocorreu a 15 mg/kg/dia. A exposição à linezolida foi menor devido a sensibilidade característica dos coelhos aos antibióticos. A linezolida produziu mielossupressão reversível em ratos e cães adultos e jovens. Em ratos recebendo 80 mg/kg/dia de linezolida oralmente por 6 meses foi observado degeneração axonal mínima a leve, não reversível, do nervo ciático. Também foi observada degeneração mínima do nervo ciático em 1 macho nesta mesma dose após 3 meses em necropsia interina. A avaliação morfológica dos tecidos fixados por perfusão foi conduzida para investigar a evidência de degeneração do nervo óptico. Foi evidenciado degeneração do nervo óptico (mínima a moderada) em 2 ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia de linezolida por 6 meses, mas a relação direta com o medicamento foi equivocada devido a natureza precisa do achado e sua distribuição assimétrica. A degeneração do nervo foi comparável microscopicamente a relatos espontâneos de degeneração unilateral do nervo óptico em ratos “idosos” e pode ser uma exacerbação de uma alteração de fundo comum.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Linezolida é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Linezolida também é contraindicada a pacientes que estejam utilizando qualquer medicamento que seja um inibidor das monoaminooxidasas A ou B (ex.: fenelzina, isocarboxazida) ou até duas semanas de uso de qualquer um destes medicamentos. A menos que os pacientes sejam monitorados quanto a um potencial aumento da pressão sanguínea, linezolida não deve ser administrada em pacientes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, tireotoxicose e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de ação direta ou indireta (ex.: pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (ex.: dopamina, dobutamina) (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Linezolida não deve ser administrado em pacientes com síndrome do carcinoide e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes medicamentos: inibidores de recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor de serotonina 5-HT<sub>1</sub> (triptanos), meperidina ou buspirona (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**), a menos que os sinais e/ou sintomas da síndrome serotoninérgica sejam cuidadosamente observados nos pacientes.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**GERAIS** - Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo linezolida, que pode ser dependente da duração da terapia com linezolida. Deve-se considerar o monitoramento com hemograma completo de pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preexistente, que receberem, concomitantemente, medicações que possam diminuir os níveis de hemoglobina, a contagem ou a função das plaquetas ou que receberem linezolida por mais de 2 semanas. Relatou-se a ocorrência de colite pseudomembranosa, de grau leve a risco de morte, com



o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a linezolida. Por essa razão, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo linezolida, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*. O *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem requerer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário uma vez que houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. O uso dos antibióticos pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos não suscetíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas. Neuropatia periférica e óptica foram relatadas em pacientes tratados com linezolida, principalmente os tratados por mais tempo do que o máximo recomendado (28 dias). Nos casos de neuropatia óptica que progrediram para perda de visão os pacientes foram tratados por períodos prolongados, acima da duração máxima recomendada. Caso surjam sintomas de insuficiência visual, como alterações na acuidade visual, visão de cores, visão embaçada ou defeito no campo visual, é recomendada uma avaliação oftálmica imediata. A função visual deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo linezolida por períodos prolongados (3 meses ou mais) e em todos os pacientes que relatarem novos sintomas visuais relacionados a duração do tratamento com linezolida. Caso ocorra neuropatia óptica ou periférica a continuidade do tratamento com linezolida deve ser considerada em relação aos riscos potenciais e os benefícios obtidos pelo processo terapêutico. Acidose láctica foi relatada com o uso de linezolida. Pacientes que apresentaram náusea ou vômito recorrente, acidose não explicada ou baixo nível de bicarbonato durante o tratamento com linezolida devem receber atenção médica imediata. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da linezolida quando administrada durante períodos superiores a 28 dias. Houve raros relatos de convulsões em pacientes tratados com linezolida. Na maioria dos casos, já havia um histórico ou fatores de risco de convulsões. Ocorreram relatos espontâneos de Síndrome serotoninérgica com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como, inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS). No caso em que a administração concomitante de agentes serotoninérgicos e linezolida é clinicamente apropriada, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da Síndrome serotoninérgica, tais como, disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordenação. Se estes sinais ou sintomas ocorrerem deve-se considerar a descontinuação de um ou ambos os medicamentos. Se o agente serotoninérgico é interrompido deve-se observar os sintomas da suspensão. Em voluntários saudáveis, a coadministração de rifampicina com linezolida resultou em uma diminuição de 21% do C<sub>máx</sub> e de 32% da AUC da linezolida (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). O significado clínico desta interação é desconhecido. Linezolida não tem atividade clínica contra patógenos Gram-negativos e não é indicada para o tratamento de infecções Gram-negativas. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. Linezolida deve ser usada com cuidado especial em pacientes com alto risco de morte por infecções sistêmicas, tais como aquelas infecções relacionadas aos cateteres venosos centrais nas unidades de terapia intensiva. Linezolida não está aprovada para o tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter.

**ESTUDO CLÍNICO DE INFECÇÕES GRAM-POSITIVAS DA CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS AO CATETER** - Um estudo clínico, aberto, randomizado, foi conduzido em pacientes adultos com infecções sistêmicas relacionadas ao cateter causadas por patógenos Gram-positivos comparando linezolida (600 mg a cada 12 horas IV/oral) com vancomicina 1 g IV a cada 12 horas ou oxacilina 2 g IV a cada 6 horas/dicloxacilina 500 mg por via oral, a cada 6 horas com duração do tratamento de 7 a 28 dias. A taxa de mortalidade neste estudo foi 78/363 (21,5%) e 58/363 (16,0%) para a linezolida e o comparador, respectivamente. Com base nesses resultados de regressão logística, a razão estimada é de 1,426 [IC 95% 0,970, 2,098]. Como a causalidade não foi estabelecida, o desequilíbrio observado ocorreu principalmente em pacientes tratados com linezolida que apresentavam no pré-tratamento patógenos Gram-negativos, mistura de patógenos Gram-negativos e Gram-positivos, ou nenhum patógeno. Pacientes randomizados para linezolida que tinham somente uma infecção Gram-positiva no pré-tratamento, incluindo o subgrupo de pacientes com bacteremia Gram-positiva apresentaram uma taxa de sobrevida similar ao comparador.

**Atenção: Esse medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.**

**FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO** - Não se dispõe de dados adequados do uso da linezolida em gestantes. Os estudos em animais demonstraram efeitos no sistema reprodutor. O risco potencial para humanos é desconhecido. Assim sendo, não se recomenda o uso de linezolida durante a gravidez. Quando seu uso for considerado necessário deve-se julgar que o benefício esperado supere o risco potencial, levando-se em conta a importância do uso de linezolida para a mãe. A linezolida é transferida para o leite materno de ratas de laboratório. Não se sabe se a linezolida é excretada no leite humano. Portanto, deve-se ter cautela quando linezolida é administrada a mulheres lactantes.

**Linezolida é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

O efeito de linezolida sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A linezolida não é metabolizada de modo detectável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não induz nem inibe as atividades das isoformas de CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por essa razão, não são esperadas interações medicamentosas induzidas por CYP-450 com a linezolida. Fármacos como a varfarina e a fenitoína, que são substratos de CYP2C9, podem ser administrados com a linezolida, sem alterações no esquema posológico. Linezolida é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoaminoxidase (MAO). Portanto, alguns pacientes recebendo linezolida podem apresentar aumento leve e reversível da resposta pressórica induzida pela pseudoefedrina ou fenilpropanolamina. As doses iniciais de fármacos adrenérgicos, como a dopamina ou agonistas da dopamina, devem ser reduzidas e ajustadas para se alcançar a resposta desejada. Relatos espontâneos muito raros de Síndrome serotoninérgica foram relatados com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

*Antibióticos:* não foram observadas interações nos estudos de farmacocinética com o aztreonam ou a gentamicina. O efeito da rifampicina na farmacocinética da linezolida foi estudado em dezesseis voluntários sadios, adultos e do sexo masculino recebendo linezolida 600 mg duas vezes ao dia por 2,5 dias com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia por 8 dias. A rifampina diminuiu em média o  $C_{máx}$  e a AUC da linezolida em 21% [IC 90%, 15, 27] e 32% [IC 90%, 27, 37] respectivamente. O mecanismo desta interação e seu significado clínico são desconhecidos (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Linezolida solução injetável deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegida da luz e pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação. Manter a bolsa protegida da luz dentro da sobrebolsa aluminizada até o momento do uso. Nessas condições a solução é estável por 24 meses a partir da data de fabricação, descrita na embalagem externa, antes da abertura da bolsa. Usar imediatamente após a abertura. Se não for usada imediatamente, nas condições de armazenamento recomendadas, não se garantem a eficácia e principalmente a segurança de uso de linezolida solução injetável.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas:

solução límpida, clara, isenta de partículas visíveis.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Linezolida solução injetável pode ser utilizada tanto como tratamento inicial quanto para a substituição ou continuidade de outros tratamentos em infecções bacterianas (vide item 1. **INDICAÇÕES**). Os pacientes que iniciam o tratamento com a formulação parenteral podem passar a receber a formulação oral, quando clinicamente indicado. Nessas circunstâncias, não é necessário ajuste posológico, visto que a linezolida possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%. A solução injetável deve ser administrada durante 30 a 120 minutos. A dose recomendada de linezolida deve ser administrada por via intravenosa duas vezes ao dia para pacientes adultos e três vezes ao dia na faixa etária pediátrica.

### Duração e dosagens recomendadas

Infecções *	Dosagens e Vias de Administração		Duração recomendada de tratamento
	Pacientes pediátricos† (do nascimento até 11 anos de idade)	Adultos e Adolescentes (com 12 anos de idade ou acima)	
Infecções complicadas de pele e tecidos moles	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10-14 dias consecutivos
Pneumonia adquirida na comunidade, incluindo bacteremia concomitante			
Pneumonia hospitalar			

Infecções enterocócicas resistentes a vancomicina, incluindo bacteremia concomitante	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	14-28 dias consecutivos
Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	< 5 anos: 10 mg/kg IV a cada 8 horas 5-11 anos: 10 mg/kg IV a cada 12 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10-14 dias consecutivos

\* de acordo com os patógenos designados.

† neonatos < 7 dias: a maioria dos neonatos pré-termo < 7 dias de idade (idade gestacional < 34 semanas) apresentam valores menores de depuração sistêmica de linezolida e valores maiores de AUC que muitos neonatos a termo e lactentes com idades superiores. O tratamento para estes neonatos deve ser iniciado com uma dose de 10 mg/kg a cada 12 horas. Deve-se considerar o uso de uma dose de 10 mg/kg a cada 8 horas em neonatos com uma resposta clínica inadequada. Todos os pacientes neonatos devem receber 10 mg/kg a cada 8 horas a partir dos 7 dias de vida. (vide item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Pacientes idosos e pacientes do sexo feminino: não é necessário ajuste de dose.

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico (vide item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.:  $CL_{CR} < 30$  mL/min): não é necessário ajuste de dose. Devido ao significado clínico desconhecido de altas exposições (até 10 vezes) os dois metabólitos principais da linezolida em pacientes com insuficiência renal grave, a linezolida deve ser administrada com cautela nestes pacientes e somente quando os benefícios esperados superarem os riscos teóricos. Como aproximadamente 30% da dose de linezolida é removida durante 3 horas de hemodiálise, a linezolida deve ser administrada após a sessão de diálise em pacientes recebendo tal tratamento. Os principais metabólitos da linezolida são significativamente removidos pela hemodiálise, mas as concentrações destes metabólitos ainda são consideravelmente altas após a diálise quando comparadas àquelas observadas em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada. Portanto, a linezolida deve ser utilizada com especial cuidado em pacientes com insuficiência renal grave, submetidos a diálise e somente quando os benefícios previstos superarem o risco teórico. Não há dados sobre a experiência de linezolida administrada a pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) ou tratamentos alternativos para falência renal (outros que a hemodiálise).

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose. No entanto, os dados clínicos disponíveis são limitados e, portanto, recomenda-se que a linezolida seja administrada em tais pacientes somente quando o benefício previsto superar o risco teórico (vide item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

**INSTRUÇÕES PARA USO E MANUSEIO** - Remova a embalagem de papel laminado quando estiver pronto para ser usado. Verifique se existe vazamento apertando a bolsa firmemente. Se houver qualquer vazamento, não utilize a bolsa, pois a esterilidade pode ter sido afetada. Toda solução não utilizada deve ser desprezada. Administre a solução injetável em um período de 30 a 120 minutos. **Não utilize as bolsas de solução injetável em conexões seriadas.** Não introduza aditivos na solução. Não reconecte as bolsas parcialmente usadas. A solução injetável é compatível com as seguintes soluções: glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%, Ringer Lactato para injeção (Solução de Hartmann para injeção). **SISTEMA FECHADO.**

**INCOMPATIBILIDADE** - Não introduza aditivos na solução. Se a infusão de linezolida for realizada concomitantemente à administração de outros fármacos, cada fármaco deve ser administrado separadamente, de acordo com as doses recomendadas e a via de administração para cada produto. Do mesmo modo, se for necessário usar o mesmo cateter intravenoso para a infusão sequencial de várias drogas, o cateter deve ser lavado antes e depois da administração da linezolida, com pequeno volume de uma solução de infusão compatível.

**A solução injetável de linezolida é fisicamente incompatível com os seguintes compostos: anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, isetionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica e sulfametoxazol/trimetoprima e quimicamente incompatível com a ceftriaxona sódica.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas
Infecções e infestações	monilíase <sup>†</sup>
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	pancitopenia* <sup>^</sup> , leucopenia* <sup>^</sup> , trombocitopenia* <sup>^</sup> , anemia* <sup>^</sup> , anemia sideroblástica* <sup>‡</sup>
Distúrbios do sistema imunológico	anafilaxia*
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	acidose láctica* <sup>^</sup>

Distúrbios do sistema nervoso	convulsões* <sup>^</sup> , neuropatia periférica* <sup>^</sup> , cefaleia <sup>+</sup> , alteração do paladar <sup>+</sup>
Distúrbios oculares	neuropatia óptica* <sup>^a</sup>
Distúrbios gastrintestinais	vômito <sup>+</sup> , diarreia <sup>+</sup> , náusea <sup>+</sup> , dor abdominal <sup>+</sup> , cólicas abdominais <sup>+</sup> , distensão abdominal <sup>+</sup> , descoloração da língua*, descoloração superficial dos dentes* <sup>b</sup>
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Distúrbios da pele bolhosa incluindo reações adversas cutâneas graves (tais como necrólise epidérmica tóxica* e síndrome de Stevens-Johnson*), angioedema*, rash*
Laboratoriais	testes hematológicos anormais <sup>+</sup> , testes de função do fígado anormais <sup>+</sup>

<sup>+</sup> Reações consideradas relacionadas ao medicamento em testes clínicos controlados com uma incidência de pelo menos 1%

\* Reações adversas identificadas pós-comercialização

‡ Primariamente reportadas em pacientes tratados com linezolida por mais tempo que a duração recomendada máxima de 28 dias

<sup>^</sup> Vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

<sup>a</sup> Algumas vezes progredindo para perda de visão foram reportados em pacientes tratados com linezolida. Estes relatos foram principalmente em pacientes tratados por períodos mais longos do que a duração máxima recomendada de 28 dias

<sup>b</sup> A descoloração era removível com limpeza dental profissional (descamação manual) nos casos com desfecho conhecido

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem. Entretanto, as seguintes informações podem ser úteis: recomenda-se tratamento de suporte, juntamente com a manutenção da filtração glomerular. Aproximadamente 30% de uma dose de linezolida é removida pela hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0346.0019

Responsável Técnica: Daniela Pacheco – CRF-SP: 22.461

Fabricado e Registrado por:

**BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA.**

Estrada Louis Pasteur, 439 - Embu das Artes – SP

CNPJ: 47.231.121/0001-08

Indústria Brasileira.



**PRODUTO ISENTO DE LÁTEX E DE PVC.**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/04//2019.



### Histórico de Alterações de Bula

Dados de Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/08/2016	2164840/16-9	MEDICAMENTO GENÉRICO Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Atualização do texto de bula para adequação a RDC 47/09 Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA	VPS	Solução injetável
17/11/2017	221524017-7	MEDICAMENTO GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que devo fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Reações adversas - Superdose	VPS	Solução injetável
27/02/2019	0186009/19-7	MEDICAMENTO GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Inclusão de novo logo e novo SAC da Beker - Reações adversas	VPS	Solução injetável

16/04/2019		MEDICAMENTO GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Atualização do texto de bula para adequação a RDC 47/09 com a informação de conteúdo eletrolítico, percentual e osmolaridade. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA	VPS	Solução injetável
------------	--	--	---------------	---------------	---------------	---------------	---	-----	-------------------