

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Linezolida Altan 2 mg/ml Solução para perfusão
Linezolida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico.

- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Linezolida Altan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Linezolida Altan
3. Como utilizar Linezolida Altan
4. Efeitos indesejáveis
5. Como conservar Linezolida Altan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Linezolida Altan e para que é utilizado

Linezolida Altan é um antibiótico do grupo das oxazolidinonas, que funciona impedindo o crescimento de certos tipos de bactérias (germes) que causam infeções. É utilizado no tratamento da pneumonia e algumas infeções na pele ou tecidos moles.

O seu médico irá decidir se Linezolida Altan é adequado para tratar a sua infeção.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Linezolida Altan

Não utilize Linezolida Altan:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à linezolida ou a qualquer outro componente deste medicamento.

- Se estiver a tomar ou tiver tomado nas últimas 2 semanas algum medicamento inibidor da monoaminoxidase (IMAO) por exemplo, fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida). Estes medicamentos podem ser utilizados no tratamento da depressão ou da doença de Parkinson.

- Se estiver a amamentar. Isto porque linezolida passa para o leite materno e pode afetar o bebé.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Linezolida Altan

Linezolida Altan pode não ser adequado para si, se responder sim a qualquer uma das seguintes perguntas.

Neste caso, informe o seu médico, uma vez que necessitará de monitorizar o seu estado clínico e a sua pressão arterial antes e durante o seu tratamento, ou poderá decidir que outro tratamento é melhor para si.

Pergunte ao seu médico se tiver dúvidas se estas categorias se aplicam a si.

- Tem pressão arterial elevada quer esteja ou não esteja a tomar medicação para estes casos?

- Foi-lhe diagnosticada hiperatividade da tiroide?

- Tem um tumor das glândulas adrenais (feocromocitoma) ou síndrome carcinoide (causado por tumores do sistema endócrino com sintomas de diarreia, rubor da pele, respiração ruidosa)?

- Sofre de depressão maníaca, transtorno esquizoafetivo, confusão mental ou outros problemas mentais?
- Está a tomar algum dos seguintes medicamentos?

Tome especial cuidado com Linezolida Altan

Informe o seu médico antes de tomar este medicamento se:

- Faz contusões ou sangra facilmente;
- É anémico (tem um baixo número de células vermelhas no sangue);
- Tem propensão para infeções;
- Tem história de crises epiléticas;
- Tem problemas renais ou hepáticos, especialmente se fizer diálise;
- Tem diarreia.

Informe imediatamente o seu médico se durante o tratamento sofrer de:

- Problemas com a sua visão, como visão turva, alterações na coloração da visão, dificuldade em ver detalhes ou se o seu campo de visão se tornar restrito.
- Perda de sensibilidade nos braços ou pernas ou sensação de formigueiro ou picada nos braços ou pernas.
- Pode desenvolver diarreia enquanto toma ou depois de tomar antibióticos, incluindo Linezolida Altan. Se se tornar grave ou persistente ou se perceber que as suas fezes contêm sangue ou muco, deve parar imediatamente de tomar Linezolida Altan e consultar o seu médico. Nesta situação não deve tomar medicamentos que parem ou abrandem o movimento intestinal.
- Náuseas ou vômitos recorrentes, dor abdominal ou respiração rápida.

Outros medicamentos e Linezolida Altan

Existe o risco de Linezolida Altan interagir por vezes com determinados medicamentos e causar efeitos indesejáveis, tais como alterações na pressão arterial, temperatura ou frequência cardíaca.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado nas últimas 2 semanas, os seguintes medicamentos, pois Linezolida Altan não pode ser tomado se já estiver a tomar estes medicamentos ou os tiver tomado recentemente (ver secção 2 "Não utilize Linezolida Altan").

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs, por exemplo fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida). Estes medicamentos podem ser utilizados no tratamento da depressão ou da doença de Parkinson.

Informe também o seu médico se está a tomar os seguintes medicamentos. O seu médico pode ainda decidir a dar-lhe Linezolida Altan, mas terá de monitorizar o seu estado clínico e a sua pressão arterial, antes e durante o seu tratamento. Noutros casos, pode decidir que outro tratamento é melhor para si.

- Medicamentos descongestionantes ou antigripais contendo pseudoefedrina ou fenilpropanolamina
- Alguns medicamentos usados no tratamento da asma, como salbutamol, terbutalina, fenoterol
- Antidepressivos do tipo tricíclico ou ISRS (inibidores seletivos da recaptção de serotonina), por exemplo amitriptilina, cipramil, clomipramina, dosulepina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, lofepramina, paroxetina, sertralina, ou certos medicamentos utilizados para tratar a dependência de opióides, tais como a buprenorfina. Estes medicamentos podem interagir com Linezolida e pode sentir sintomas como contracções involuntárias e rítmicas dos músculos, incluindo os músculos que controlam o movimento do olho, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima dos 38°C. Contacte o seu médico se sentir estes sintomas.

- Medicamentos usados no tratamento da enxaqueca, tais como sumatriptano e zolmitriptano
- Medicamentos usados no tratamento de reações alérgicas graves e repentinas, como adrenalina (epinefrina)
- Medicamentos que aumentam a sua pressão arterial, tais como noradrenalina (norepinefrina), dopamina e dobutamina
- Medicamentos usados no tratamento da dor moderada a grave, como petidina
- Medicamentos usados no tratamento da ansiedade, como buspirona
- Medicamentos que impeçam a coagulação do sangue, como a varfarina.
- Um antibiótico chamado rifampicina.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Linezolida Altan com alimentos e bebidas

- O Linezolida Altan pode ser tomado antes, durante ou após uma refeição.
- Deve evitar comer em excesso queijo curado, extratos de leveduras, rebentos de soja (por exemplo, molho de soja) e bebidas alcoólicas, especialmente cerveja e vinho. Isto porque Linezolida Altan pode reagir com uma substância chamada tiramina que está presente naturalmente em certos alimentos, provocando um aumento da pressão arterial.
- Se sentir a cabeça a doer e a latejar após comer ou beber, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Gravidez, amamentação e fertilidade

O efeito de Linezolida Altan em mulheres grávidas não é conhecido. Por isso, não deve ser tomado durante a gravidez a menos que aconselhado pelo seu médico.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Linezolida Altan porque passa para o leite materno e pode afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Linezolida Altan pode fazê-lo sentir com tonturas ou ter problemas de visão. Caso isto aconteça, não conduza nem utilize máquinas. Lembre-se de que se não se sentir bem, a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas pode estar afetada.

Linezolida Altan contém glucose e sódio.

Glucose

Cada 1 ml de Linezolida Altan contém 45,7 mg de glucose (13,7 g de glucose em 1 saco). Por favor, informe o seu médico ou enfermeiro se for diabético.

Sódio

Este medicamento contém 114 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/mesa) por saco de perfusão de 300 ml. Isto é equivalente a 5,7% da dose diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

3. Como utilizar Linezolida Altan

Adultos

Este medicamento ser-lhe-á administrado através de gotejamento (por perfusão intravenosa) por um médico ou outro profissional de saúde. A dose habitual para adultos (mais de 18 anos) é 300 ml (600 mg de linezolida) duas vezes por dia, administrada

diretamente na circulação sanguínea (intravenosa), por um gotejamento durante um período de 30 a 120 minutos.

Caso faça diálise, deve ser-lhe administrado Linezolida Altan após o tratamento de diálise.

A duração do tratamento é normalmente de 10 a 14 dias, mas pode durar até 28 dias. A segurança e eficácia de linezolida não foram estabelecidas para períodos de tratamento superiores a 28 dias. O seu médico irá decidir qual a duração do seu tratamento.

Enquanto estiver a tomar Linezolida Altan, o seu médico deverá efetuar-lhe regularmente análises ao sangue para o monitorizar. O seu médico deverá monitorizar-lhe a visão se tomar Linezolida Altan durante mais de 28 dias.

Utilização em crianças e adolescentes

O Linezolida Altan não é habitualmente recomendado para o tratamento de crianças e adolescentes (menores que 18 anos).

Se utilizar mais Linezolida Altan do que deveria

Se está preocupado que lhe tenha sido administrado mais Linezolida Altan do que deveria, informe o seu médico ou enfermeiro o mais depressa possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Linezolida Altan

Uma vez que Linezolida Altan só pode ser administrado por um médico ou enfermeiro, é muito improvável que falhe uma dose. Caso pense que isso tenha acontecido, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se detetar algum destes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Linezolida Altan:

- Reações da pele tais como pele vermelha inflamada e descamação (dermatite), erupção cutânea, comichão ou inchaço, sobretudo à volta da cara e pescoço. Isto pode ser um sinal de uma reação alérgica e ser necessário parar o tratamento com Linezolida Altan.
- Problemas com a sua visão, como visão turva, alterações na coloração da visão, dificuldade em ver detalhes ou se o seu campo de visão se tornar restrito.
- Diarreia grave contendo sangue e/ou muco (colite associada a antibiótico incluindo colite pseudomembranosa), que em situações raras pode originar complicações que colocam a vida em risco.
- Náuseas ou vômitos recorrentes, dor abdominal ou respiração rápida.
- Foram comunicados espasmos ou crises epiléticas com Linezolida Altan. Deve informar o seu médico se sentir agitação, confusão, delírio, rigidez, tremor, incoordenação e crise epilética, enquanto também toma antidepressivos, conhecidos como ISRS (ver secção 2).

Dormência, formigueiro ou visão turva foram notificados por doentes que tomaram Linezolida Altan durante mais de 28 dias. Se tiver dificuldades com a sua visão deve contactar o seu médico o mais rapidamente possível.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Efeitos indesejáveis frequentes (que podem ocorrer em menos de 1 em cada 10 pessoas):

- Infecções por fungos, sobretudo vaginais e orais ("sapinhos");
- Dor de cabeça;
- Gosto metálico na boca;
- Diarreia, náuseas ou vômitos;
- Alterações nos valores de algumas análises ao sangue, incluindo as que medem o funcionamento do rim e fígado ou os níveis de açúcar no sangue;
- Nódos negros ou sangramento sem explicação, que pode ser devido a alterações no número de certas células do sangue, podendo afetar a coagulação do sangue ou provocar anemia;
- Dificuldade em adormecer;
- Aumento da pressão arterial;
- Anemia (baixo número de células vermelhas no sangue);
- Alteração no número de certas células do sangue que podem afetar a sua capacidade de combater a infeção;
- Erupção cutânea;
- Comichão;
- Tonturas;
- Dor abdominal localizada ou generalizada;
- Prisão de ventre;
- Indigestão;
- Dor localizada;
- Febre.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (que podem ocorrer em menos de 1 em cada 100 pessoas):

- Inflamação da vagina ou da zona genital nas mulheres;
- Sensação de formiguelo ou dormência;
- Visão turva;
- Zumbido nos ouvidos;
- Inflamação das veias;
- Boca seca ou inflamada, língua inchada, inflamada ou alteração da coloração da língua;
- Dor à volta e no local onde foi administrado a perfusão (gotejamento);
- Inflamação das veias (incluindo onde foi administrada a perfusão (gotejamento));
- Necessidade de urinar mais frequentemente;
- Arrepios;
- Sentir-se cansado ou com sede;
- Inflamação do pâncreas;
- Aumento da sudação;
- Alterações nas proteínas, sais ou enzimas no sangue que medem o funcionamento do rim e do fígado;
- Convulsões;
- Hiponatremia (baixo nível de sódio no sangue);
- Insuficiência renal;
- Redução das plaquetas;
- Inchaço abdominal;
- Acidentes isquémicos transitórios (perturbações temporárias do afluxo de sangue ao cérebro, provocando sintomas durante um curto período de tempo, tais como perda de visão, fraqueza das pernas e braços, "fala arrastada" e perda de consciência);
- Dor no local da injeção;
- Inflamação da pele;
- Aumento da creatinina;
- Dor de estômago;
- Alteração no ritmo cardíaco (por exemplo, aumento do ritmo).

Efeitos indesejáveis raros (que podem ocorrer em menos de 1 em cada 1000 pessoas):

- Campo de visão restrito;
- Alteração da coloração superficial do dente, removível com limpeza dentária profissional (desincrustação manual).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram também notificados (frequência desconhecida);

- Síndrome da serotonina (os sintomas incluem frequência cardíaca rápida, confusão, sudorese anormal, alucinações, movimentos involuntários, arrepios e tremores);
- Acidose láctica (sintomas incluem náuseas e vômitos recorrentes, dor abdominal e respiração rápida);
- Afeções graves da pele;
- Anemia sideroblástica (um tipo de anemia (baixo número de glóbulos vermelhos));
- Alopecia (perda de cabelo);
- Alteração na cor da visão ou dificuldade em ver detalhes;
- Diminuição do número de células sanguíneas;
- Fraqueza ou alterações sensoriais.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P.. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao_ram
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Linezolida Altan

O pessoal hospitalar vai assegurar que o Linezolida solução para perfusão não seja utilizado após o prazo de validade impresso na embalagem "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Que a solução não está congelada e é conservada corretamente na sua embalagem para proteger da luz.

que a solução para perfusão lhe é administrada logo após a quebra do selo.

Também irá inspecionar visualmente a solução antes de ser administrada e apenas solução límpida e sem partículas será utilizada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Linezolida Altan

- A substância ativa é linezolida. Cada 1 ml de solução contém 2 mg de linezolida.
- Os outros componentes são glucose mono-hidratada (um tipo de açúcar), citrato de sódio, ácido cítrico anidro, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Linezolida Altan e conteúdo da embalagem

Linezolida Altan é apresentado como uma solução límpida em sacos de perfusão única contendo 300 ml de solução (600 mg de linezolida).

Os sacos são fornecidos em caixas de 10 sacos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide 6. Portal 2, 1ª planta. Oficina F, Edificio Prisma, Las Rozas
28230 Madrid
Espanha

Fabricante
Infomed Fluids S.R.L
50 Theodor Pallady blvd, District 3,
032266 Bucharest
Roménia

Este folheto foi revisto pela última vez em

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para informação adicional, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Linezolida Altan 2 mg/ml solução para perfusão

Linezolida

Linezolida não é ativo contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram-negativos. Deve ser iniciada terapêutica concomitante específica para microrganismos Gram-negativos, se for documentada ou se existir suspeita de coinfeção por agente patogénico Gram-negativo.

Descrição

Saco para perfusão, de utilização única, pronto a usar, sem látex, em película com múltiplas camadas de poliolefino, selado num invólucro protetor de alumínio laminado. O saco tem capacidade para 300 ml de solução e está acondicionado numa caixa. Cada caixa contém 10 sacos para perfusão.

Linezolida Altan 2 mg/ml solução para perfusão contém 2 mg/ml de linezolida numa solução isotónica, límpida, incolor a amarelada. Os outros excipientes são: glucose mono-hidratada, citrato de sódio, ácido cítrico anidro, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio, água para injetáveis.

Posologia e modo de administração

A terapêutica com linezolida deve ser iniciada apenas em ambiente hospitalar e só após consulta de um especialista, tal como um microbiologista ou um infeciologista.

Os doentes que iniciem o tratamento com a formulação parentérica podem mudar para qualquer uma das apresentações orais, quando clinicamente indicado. Neste caso não são necessários ajustes posológicos, uma vez que linezolida tem uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%.

A solução para perfusão deve ser administrada durante um período de 30 a 120 minutos. A dose recomendada de linezolida deve ser administrada por via IV duas vezes ao dia.

Posologia recomendada e duração do tratamento nos adultos:

A duração do tratamento está dependente do agente patogénico, do local e gravidade da infeção e da resposta clínica do doente.

As recomendações sobre a duração do tratamento que se seguem refletem as que foram utilizadas nos ensaios clínicos. Tratamentos mais curtos podem ser adequados para alguns tipos de infeção, mas não foram avaliados nos ensaios clínicos.

A duração máxima do tratamento é de 28 dias. Não se estabeleceu a segurança e eficácia de linezolida quando administrado por períodos superiores a 28 dias.

Não é necessário aumento da dose recomendada ou da duração do tratamento, no caso de infeções associadas a bacteriemia concomitante.

A posologia recomendada para Linezolida 2 mg/ml Solução para perfusão é a seguinte:

Infeções	Posologia	Duração do tratamento
Pneumonia nosocomial	600 mg duas vezes ao dia	10-14 dias consecutivos
Pneumonia adquirida na comunidade		
Infeções graves da pele e tecidos moles	600 mg duas vezes ao dia	

Doentes idosos: Não é necessário ajuste posológico.

Doentes com insuficiência renal: Não é necessário ajuste posológico.

Doentes com insuficiência renal grave (i.e. CLCR < 30 ml/min): Não é necessário ajuste posológico. Devido ao facto de não se conhecer o significado clínico da exposição elevada (até 10 vezes) aos dois metabolitos primários de linezolida, em doentes com insuficiência renal grave, linezolida deve ser utilizada com especial precaução nestes doentes e apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico.

Como cerca de 30% de uma dose de linezolida é removida durante 3 horas de hemodiálise, linezolida deve ser administrada após diálise, em doentes que recebem este tratamento. Os metabolitos primários de linezolida são removidos em parte por hemodiálise, mas as concentrações destes metabolitos após diálise, ainda são consideravelmente superiores às concentrações observadas em doentes com função renal normal, ou com insuficiência renal ligeira a moderada. Assim, linezolida deve ser utilizada com especial precaução em doentes com insuficiência renal grave sujeitos a diálise, e apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico. Atualmente não há experiência na administração de linezolida a doentes sujeitos a diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC) ou tratamentos alternativos para falência renal (para além da hemodiálise).

Doentes com insuficiência hepática grave (classe child-Pugh C): Como linezolida é metabolizado por um processo não enzimático, não se espera que a deterioração da função hepática altere significativamente o seu metabolismo e, assim, não é recomendado ajuste posológico. No entanto, não existem dados farmacocinéticos e os dados clínicos são limitados em doentes com insuficiência hepática grave. Recomenda-se que linezolida seja utilizada com especial precaução nestes doentes apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico (ver secções 4.4 e 5.2 do RCM).

População pediátrica: Não existem dados suficientes sobre a farmacocinética, segurança e eficácia de linezolida em crianças e adolescentes (< 18 anos de idade) de modo a que se estabeleça uma posologia recomendada (ver secções 5.1 e 5.2). Assim, não se recomenda a utilização de linezolida neste grupo etário, até existirem mais dados disponíveis.

Contraindicações

Hipersensibilidade ao linezolida ou a qualquer um dos excipientes.

Linezolida não deve ser administrado a doentes a tomar outros medicamentos que inibam as monoaminoxidases A ou B (por ex., fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ou nas duas semanas após a administração deste tipo de medicamentos.

A não ser que existam condições para a observação regular e monitorização da tensão arterial, não se deve administrar linezolida 2 mg/ml solução para perfusão a doentes com os estados clínicos ou com a medicação concomitante seguidamente mencionados:

Doentes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, síndrome carcinóide, tireotoxicose, depressão bipolar, distúrbio esquizoafetivo, estados confusionais agudos.

Doentes sujeitos à seguinte medicação: inibidores da recaptção da serotonina (ver secção 4.4), antidepressivos tricíclicos, agonistas do recetor da serotonina 5-HT₁ (triptanos), agentes com ações simpaticomiméticas diretas e indiretas (incluindo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), agentes vasopressores (p. ex., adrenalina, noradrenalina), agentes dopaminérgicos (p. ex., dopamina, dobutamina), petidina ou buspirona.

Deve-se suspender o aleitamento antes da administração e durante o tratamento.

Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

Foram notificados casos de mielossupressão (incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) em doentes a quem foi administrado linezolida. Nos casos em que se conhece o resultado final, quando a terapêutica com linezolida foi suspensa, os parâmetros hematológicos afetados elevaram-se até aos níveis apresentados antes do tratamento. O risco de aparecimento destes efeitos parece estar relacionado com a duração do tratamento. Os doentes idosos tratados com linezolida podem estar em maior risco de sofrer discrasias sanguíneas do que os doentes mais jovens.

A trombocitopenia pode ocorrer mais frequentemente em doentes com insuficiência renal grave, quer estejam ou não a fazer diálise. Assim, devem monitorizar-se regularmente os parâmetros hematológicos em doentes: que tenham anemia, granulocitopenia ou trombocitopenia pré-existent; que estejam a receber medicação concomitante que possa diminuir os níveis de hemoglobina, diminuir os parâmetros hematológicos ou afetar a contagem ou a função das plaquetas; que tenham insuficiência renal grave; que estejam em tratamento por mais de 10-14 dias. Linezolida só deve ser administrado a estes doentes quando for possível a monitorização regular dos níveis de hemoglobina, parâmetros hematológicos, e contagem de plaquetas.

Caso ocorra mielossupressão significativa durante a terapêutica com linezolida, deve-se suspender o tratamento, a não ser que se considere absolutamente necessário a sua continuação. Neste caso deve-se implementar a monitorização intensiva dos parâmetros hematológicos e estratégias de cuidados apropriados.

Além disso, recomenda-se a monitorização semanal dos parâmetros hematológicos completos (incluindo níveis de hemoglobina, contagens de plaquetas e de leucócitos totais e diferenciados) em doentes a quem seja administrado linezolida, independentemente dos parâmetros hematológicos basais.

Em estudos de uso compassivo registou-se uma maior incidência de anemia grave em doentes tratados com linezolida por período de tempo superior ao máximo recomendado de 28 dias. Estes doentes necessitaram de transfusão sanguínea com maior frequência. Durante o período pós-comercialização registaram-se igualmente casos de anemia que necessitaram de transfusão, dos quais a maioria ocorreu em doentes tratados com linezolida por mais de 28 dias.

Foram notificados casos de anemia sideroblástica pós-comercialização. Nos casos em que a data de início era conhecida, a maioria dos doentes receberam tratamento com linezolida por mais de 28 dias. A maioria dos doentes recuperou total ou parcialmente após a interrupção da linezolida, com ou sem tratamento para a anemia.

Desequilíbrio na mortalidade num ensaio clínico com doentes com infeções sanguíneas Gram-positivas relacionadas com cateter

Foi observado um excesso de mortalidade em doentes tratados com linezolida, relativamente a vancomicina/dicloxacilina/oxacilina, num estudo de desenho aberto conduzido em doentes graves com infeções intravasculares relacionadas com cateter [78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16%)]. O principal fator que influenciou a taxa de mortalidade foi o status de infeção no grupo de Gram positivos na baseline. As taxas de mortalidade foram semelhantes nos doentes com infeções causadas apenas por microrganismos Gram positivos (odds ratio 0,96; intervalo de confiança 95%: 0,58-1,59), mas foram significativamente superiores ($p=0,0162$) no braço de tratamento de linezolida, em doentes com qualquer outro agente patogénico ou sem agente patogénico na baseline (odds ratio 2,48; intervalo de confiança de 95%: 1,38-4,46). O maior desequilíbrio ocorreu durante o tratamento e nos 7 dias após a descontinuação do fármaco em estudo. Um número superior de doentes no braço de tratamento com linezolida adquiriu agentes patogénicos Gram negativos durante o estudo e morreu por infeções provocadas por agentes patogénicos Gram negativos e polimicrobianas. Como tal, nas infeções complicadas da pele e tecidos moles, linezolida deverá apenas ser utilizado em doentes com infeção concomitante por microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas terapêuticas disponíveis (ver secção 4.1). Nestas circunstâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

Diarreia e colite associada a antibióticos

Notificaram-se casos de colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo linezolida. Assim, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia subsequente à administração de qualquer agente antibacteriano. Nos casos em que se suspeita ou se verifique colite associada ao antibiótico, pode ser necessária a suspensão da administração de linezolida. Devem ser instituídas medidas de suporte apropriadas.

Foram notificados casos de diarreia e colite associadas a antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa e diarreia associada a *Clostridium difficile*, em associação com o uso de quase todos os antibióticos, incluindo linezolida podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. Por isso, é importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvem diarreia grave durante ou após o tratamento com linezolida. Se se suspeitar ou confirmar diarreia ou colite associada a antibióticos, o tratamento em curso com os agentes antibacterianos, incluindo linezolida, deve ser suspenso e medidas terapêuticas adequadas devem ser iniciadas imediatamente. Nesta situação estão contraindicados os fármacos inibidores do peristaltismo.

Acidose láctica

Foram notificados casos de acidose láctica com a utilização de linezolida. Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas de acidose metabólica, incluindo náuseas ou vômitos recorrentes, dor abdominal, reduzido nível de bicarbonato ou hiperventilação durante o tratamento com linezolida devem receber cuidados médicos imediatos. Se ocorrer acidose láctica, os benefícios da utilização continuada de linezolida devem ser avaliados tendo em consideração os potenciais riscos.

Disfunção mitocondrial

A linezolida inibe a síntese da proteína mitocondrial. Como resultado desta inibição podem ocorrer reações adversas, tais como acidose láctica, anemia e neuropatia (ótica e periférica); estes acontecimentos são mais frequentes quando o medicamento é utilizado por mais de 28 dias.

Síndrome da serotonina

Foram notificados casos de relatos espontâneos de síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal, associada à coadministração de linezolida com agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores da recaptção seletiva de serotonina (ISRS). Está, portanto, contraindicada a coadministração de linezolida e

agentes serotoninérgicos (ver secção 4.3), exceto quando é essencial a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos. Nestes casos, os doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas da síndrome de serotonina, tais como disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordenação. Se ocorrerem sinais ou sintomas, os médicos devem considerar a interrupção de um ou ambos os agentes; se o agente serotoninérgico coadministrado for retirado, pode ocorrer o desaparecimento dos sintomas.

A ocorrência de síndrome da serotonina também foi relatada com a administração concomitante de linezolida e buprenorfina.

Neuropatia periférica e ótica

Registaram-se casos de neuropatia, assim como neuropatia ótica e neurite ótica, que por vezes evoluíram para perda de visão, em doentes tratados com Linezolida. Estes casos ocorreram principalmente em doentes tratados por períodos de tempo superiores ao máximo recomendado de 28 dias.

Todos os doentes devem ser aconselhados a comunicar sintomas de compromisso visual, tais como alterações da acuidade visual, alterações da visão cromática, visão turva ou alterações dos campos visuais. Nestes casos, recomenda-se uma avaliação oftalmológica imediata, com consulta de um oftalmologista, se apropriado. No caso de existirem doentes em tratamento com Linezolida por um período superior aos 28 dias recomendados, deve-se monitorizar regularmente a sua função visual.

No caso de ocorrência de neuropatia periférica ou ótica, deve-se ponderar a continuação do tratamento destes doentes com Linezolida, face aos potenciais riscos.

Pode existir um risco aumentado de neuropatias quando o linezolida é administrado a doentes em tratamento ou que tenham estado recentemente em tratamento com antimicobacterianos, para o tratamento da tuberculose.

Convulsões

Foram notificadas convulsões em doentes tratados com Linezolida. Na maioria destes casos, foi notificada uma história de convulsões ou de fatores de risco para convulsões. Os doentes devem ser aconselhados a informar o seu médico se tiverem história de convulsões.

Inibidores da Monoaminoxidase

Linezolida é um inibidor reversível não seletivo da monoaminoxidase (MAO); no entanto, nas doses utilizadas para a terapêutica antibacteriana, não exerce efeitos antidepressivos. Existem dados muito limitados dos estudos de interação com outros fármacos e sobre a segurança de linezolida quando administrado a doentes com doenças subjacentes e/ou medicação concomitante que os possam pôr em risco devido à inibição da MAO. Deste modo, não se recomenda a utilização de linezolida nestas circunstâncias, a não ser que seja possível a observação e monitorização cuidadosa do doente (ver secções 4.3 e 4.5).

Utilização com alimentos ricos em tiramina

Os doentes devem ser avisados para não consumirem grandes quantidades de alimentos ricos em tiramina (ver secção 4.5).

Superinfecção

Não foram avaliados, nos ensaios clínicos, os efeitos da terapêutica com linezolida sobre a flora normal.

A utilização de antibióticos pode resultar, ocasionalmente, num crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis. Por exemplo, cerca de 3% dos doentes a receberem as doses recomendadas de linezolida registaram candidíases relacionadas com o fármaco, durante os ensaios clínicos. Caso ocorra uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Populações especiais

Linezolida deve ser utilizada com especial precaução em doentes com insuficiência renal grave, e apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico.

Recomenda-se que Linezolida seja administrada a doentes com insuficiência hepática grave, apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico.

Compromisso na fertilidade

Linezolida diminuiu reversivelmente a fertilidade e induziu uma morfologia anómala do esperma em ratos machos adultos, para níveis de exposição aproximadamente iguais aos esperados no ser humano; desconhecem-se os efeitos possíveis de linezolida no sistema masculino reprodutor humano.

Ensaio clínico

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de linezolida quando administrado por períodos superiores a 28 dias.

Os ensaios clínicos controlados não incluíram doentes com lesões de pé diabético, lesões de decúbito ou lesões isquémicas, queimaduras graves ou gangrena. Assim, a experiência da utilização de linezolida no tratamento destas entidades clínicas é limitado.

Excipientes

Cada ml de solução contém 45,7 mg (isto é 13,7 g/300 ml) de glucose. Este facto deve ser tido em consideração no caso de doentes com diabetes mellitus ou outros estados clínicos relacionados com a intolerância à glucose.

Este medicamento contém 114 mg de sódio por cada saco de perfusão de 300 ml, equivalente a 5,7% da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Interações

Inibidores da monoaminoxidase

Linezolida é um inibidor reversível, não seletivo da monoaminoxidase (MAO). Existem dados muito limitados dos estudos de interação com outros fármacos e sobre a segurança de linezolida quando administrada a doentes com medicação concomitante que os possa pôr em risco devido à inibição da MAO. Assim, não se recomenda a utilização de linezolida nestas circunstâncias, a não ser que seja possível a observação controlada e monitorização do doente (ver secções 4.3 e 4.4).

Potenciais interações que conduzem ao aumento da pressão arterial

Em voluntários saudáveis normotensos, linezolida potenciou o aumento da pressão arterial provocado pela pseudoefedrina e cloridrato de fenilpropranolamina. A coadministração de linezolida tanto com a pseudoefedrina como com a fenilpropranolamina originou aumentos médios da pressão arterial sistólica na ordem dos 30-40 mm Hg, em comparação com aumentos de 11-15 mm Hg com linezolida administrado isoladamente, 14-18 mm Hg tanto com a pseudoefedrina como com a fenilpropranolamina administradas isoladamente, e 8-11 mm Hg com placebo.

Linezolida deve ser utilizada cautelosamente quando co-administrada com buprenorfina, uma vez que o risco de síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal, é aumentado (ver secção 4.4 do RCM).

Não se realizaram estudos semelhantes em indivíduos hipertensos. Recomenda-se que sejam determinadas cuidadosamente as doses dos fármacos com ação vasopressora, incluindo agentes dopaminérgicos, de modo a atingir a resposta desejada quando coadministrados com linezolida.

Potenciais interações serotoninérgicas

Estudou-se a potencial interação farmacológica com dextrometorfano em voluntários saudáveis. Administrou-se dextrometorfano (duas doses de 20 mg com 4 horas de

intervalo) em indivíduos a tomarem ou não linezolida. Não se observaram efeitos de síndrome de serotonina (confusão, delírio, agitação, tremores, enrubescimento, diaforese, hiperpirexia) em indivíduos saudáveis após administração de linezolida e dextrometorfano.

Experiência pós-comercialização: registou-se um caso de um doente, sob administração simultânea de linezolida e dextrometorfano, que surgiu com efeitos tipo síndrome de serotonina; esta situação resolveu-se com a suspensão de ambos os medicamentos.

Registaram-se casos de síndrome de serotonina durante a utilização clínica de linezolida com agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Portanto, enquanto a coadministração está contraindicada, a gestão dos doentes para os quais é essencial o tratamento com linezolida e agentes serotoninérgicos, é descrito em advertências e precauções especiais de utilização.

Utilização com alimentos ricos em tiramina

Não se observou resposta significativa da pressão após administração de linezolida e menos de 100 mg de tiramina. Este facto sugere que é apenas necessário evitar a ingestão de quantidades excessivas de alimentos e bebidas com um elevado teor em tiramina (por ex., queijo curado, extratos de leveduras, bebidas alcoólicas não destiladas e produtos de soja fermentada, tal como molho de soja).

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

Linezolida não é metabolizada de forma detetável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não inibe nenhuma das isoformas CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Da mesma forma, linezolida não induz as isoenzimas P450 em ratos. Assim, não se espera que linezolida induza interações farmacológicas a nível do CYP450.

Rifampicina

Foi estudado o efeito da rifampicina na farmacocinética de linezolida em dezasseis voluntários saudáveis adultos do sexo masculino, aos quais foi administrado 600 mg de linezolida duas vezes ao dia durante 2,5 dias, com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia durante 8 dias. A rifampicina reduziu a C_{max} e a AUC de linezolida numa média de 21% [90% IC, 15, 27] e numa média de 32% [90% IC, 27, 37], respetivamente. É desconhecido o mecanismo desta interação e o seu significado clínico.

Varfarina

Após adição da varfarina à terapêutica com linezolida em estado estacionário, houve uma redução de 10% da média máxima da "International Normalized Ratio" (INR) na coadministração, com uma redução da AUC INR de 5%. Não existem dados suficientes de doentes que receberam varfarina e linezolida, de modo a avaliar o significado clínico, caso exista, destes resultados.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados adequados sobre a utilização de linezolida em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade no sistema reprodutor. Existe um risco potencial para os seres humanos.

Linezolida não deve ser utilizada durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, isto é, quando o potencial benefício seja considerado superior ao risco teórico.

Os dados obtidos em animais sugerem que linezolida e os seus metabolitos podem passar para o leite materno. Consequentemente deve-se suspender o aleitamento durante o tratamento.

Em estudos animais, linezolida diminuiu a fertilidade.

Linezolida pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes devem ser advertidos quanto à possibilidade de ocorrerem tonturas ou sintomas de perturbações visuais (como descritas na secção 4.4 e 4.8) durante a administração de linezolida, e devem ser advertidos para não conduzir ou utilizar máquinas se se ocorrerem estes sintomas.

Efeitos indesejáveis

A tabela abaixo fornece uma listagem das reações adversas com a frequência baseada em todos os dados de causalidade provenientes de ensaios clínicos, envolvendo mais de 2000 doentes adultos que receberam as doses recomendadas de linezolida até 28 dias. As mais frequentemente notificadas foram diarreia (8,4%), cefaleias (6,5%), náuseas (6,3%) e vômitos (4,0%).

Os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente, relacionados com o fármaco, que provocaram a suspensão da terapêutica, foram cefaleias, diarreia, náuseas e vômitos. Cerca de 3% dos doentes suspenderam o tratamento por apresentarem acontecimentos adversos relacionados com o fármaco.

Reações adversas adicionais, notificadas na experiência pós-comercialização, estão incluídas na tabela com uma frequência "Desconhecida", já que a atual frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados durante o tratamento com linezolida, com as seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	candidíase, candidíase oral, candidíase vaginal, infeções fúngicas	vaginite	Colite associada a antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa ¹		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia ^{1,3}	leucopenia ¹ , neutropenia, trombocitopenia ¹ , eosinofilia	Pancitopenia ¹		Mielossupressão ¹ , anemia sideroblástica ¹
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia			Acidose láctica ¹
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia				
Doenças do sistema	Cefaleias, alterações do	Convulsões ¹ , hipoestesia,			Síndrome da serotonina ² ,

nervoso	paladar (gosto metálico), tonturas	parestesia			neuropatia periférica ¹
Afeções oculares		Visão turva ¹	Alteração no campo visual ¹		Neuropatia ótica ¹ neurite ótica ¹ , perda de visão ¹ , alteração na acuidade visual ¹ , alteração na cor da visão ¹
Afeções do ouvido e do labirinto		Acufenos			
Cardiopatias		Arritmias (taquicardias)			
Vasculopatias	Hipertensão	Ataque isquêmico transitório flebite, tromboflebite			
Doenças gastrointestinais	diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal generalizada ou localizada, obstipação, dispepsia	Pancreatite, gastrite, xerostomia, glossite, fezes soltas, estomatite, distúrbio ou alteração da coloração da língua	Alteração da coloração superficial do dente		
Afeções hepatobiliares	Testes de função hepática alterados; Aumento da AST, ALT ou fosfatase alcalina.	Aumento da bilirrubina total			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, erupção cutânea	Urticária, dermatite, diaforese			Afeções cutâneas bolhosas semelhantes às descritas na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, angioedema, alopecia
Doenças renais e urinárias	aumento da BUN (azoto ureico)	Insuficiência renal, creatinina aumentada,			

		poliúria			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Distúrbio vulvovaginal			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, dor localizada	Arrepios, fadiga, dor no local de injeção, aumento da sede			
Exames complementares de diagnóstico	Químicos Aumento da LDH, creatinina, cinase, lipase, amilase ou glicemia não em jejum. Diminuição das proteínas totais, albumina, sódio ou cálcio. Aumento ou diminuição do potássio ou bicarbonato. Hematologia Aumento dos neutrófilos ou eosinófilos. Diminuição da hemoglobina, hematócrito ou contagem das células da linhagem vermelha. Aumento ou diminuição das plaquetas ou da contagem das células da linhagem branca	Químicos Aumento do sódio ou cálcio. Diminuição da glicemia não em jejum. Aumento ou diminuição dos cloretos. Hematologia Aumento da contagem dos reticulócitos. Diminuição dos neutrófilos			

1Ver secção 4.4. 2Ver secções 4.3 e 4.5. 3Ver abaixo.

As reações adversas de linezolida seguintes foram consideradas graves em casos raros: dor abdominal localizada, acidentes isquémicos transitórios e hipertensão.

3Nos ensaios clínicos controlados em que linezolida foi administrada até 28 dias, menos que 2,0% dos doentes apresentaram anemia. Num programa de uso compassivo em doentes com infeções potencialmente fatais e comorbilidades existentes, a percentagem de doentes que desenvolveu anemia sob tratamento com linezolida durante ≤ 28 dias foi de 2,5% (33/1326), em comparação com 12,3% (53/430) quando tratados durante > 28 dias. A proporção de casos que registaram anemia grave relacionada com o

medicamento e que necessitaram de transfusão sanguínea foi de 9% (3/33) em doentes tratados durante ≤ 28 dias e 15% (8/53) em doentes tratados durante > 28 dias.

População pediátrica

Os dados de segurança de estudos clínicos baseados em mais de 500 doentes pediátricos (desde o nascimento até aos 17 anos) não indicam que o perfil de segurança de linezolidina para os doentes pediátricos seja diferente dos doentes adultos.

Sobredosagem

Não se conhece antídoto específico.

Não foram observados casos de sobredosagem. No entanto, as informações que se seguem podem ser úteis:

Aconselham-se cuidados de suporte, com a manutenção da filtração glomerular. Cerca de 30% de uma dose de linezolidina pode ser removida durante 3 horas de hemodiálise, mas não existem dados disponíveis sobre a remoção de linezolidina por diálise peritoneal ou hemoperfusão.

Instruções de utilização e manuseamento

Para utilização única. Retirar do invólucro apenas antes da utilização, verificar se há pequenas perdas apertando o saco com firmeza. Não utilizar se houver perdas, uma vez que a esterilidade pode estar comprometida. A solução deve ser visualmente inspecionada antes da administração e apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, sem partículas. Não utilizar estes sacos em sistemas de perfusão em série. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada de acordo com as exigências locais. Não voltar a utilizar sacos parcialmente usados.

A solução para perfusão linezolidina é compatível com as seguintes soluções:

solução para perfusão intravenosa de glucose a 5%,

solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9%

solução injetável de lactato de Ringer (solução injetável de Hartmann).

Incompatibilidades

Não devem ser introduzidos aditivos nesta solução. Se linezolidina for administrado concomitantemente com outros fármacos, cada um deve ser administrado separadamente, de acordo com as respetivas instruções de utilização. Do mesmo modo, caso se utilize o mesmo sistema de perfusão intravenoso para a administração sequencial de vários fármacos, deve-se "lavar" o sistema de perfusão antes e após a administração de linezolidina, com uma solução para perfusão compatível (ver secção 6.6).

Sabe-se que a solução para perfusão de Linezolidina é fisicamente incompatível com os seguintes compostos: anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, isotionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica e trimetoprim/sulfametoxazol. É ainda quimicamente incompatível com a ceftriaxona sódica.

Prazo de Validade

24 meses

Após abertura: o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Precauções especiais de conservação

Armazenar na embalagem inicial (invólucro protetor e cartonagem) até à utilização.