

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Linezolida Baxter 2 mg/ml solução para perfusão

Linezolida

O nome do seu medicamento é Linezolida Baxter 2 mg/ml solução para perfusão, que será designado por Linezolida Baxter ao longo deste folheto.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Linezolida Baxter e para que é utilizado.
2. O que precisa de saber antes de tomar Linezolida Baxter.
3. Como tomar Linezolida Baxter.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Como conservar Linezolida Baxter.
6. Conteúdo da embalagem e outras informações.

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

A substância ativa da Linezolida Baxter é a Linezolida. A Linezolida é um antibiótico do grupo das oxazolidinonas que funciona impedindo o crescimento de determinados tipos de bactérias (germes) que causam infeções. É utilizado para tratar a pneumonia e algumas infeções da pele ou tecidos moles. O seu médico irá decidir se Linezolida Baxter é adequado para tratar a sua infeção.

2. O que precisa saber antes de tomar Linezolida Baxter

Não tome Linezolida Baxter:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à linezolida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver a tomar ou tiver tomado nas últimas 2 semanas, qualquer medicamento conhecido como inibidor da monoaminoxidase (IMAO: por exemplo fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida). Estes medicamentos podem ser utilizados para tratar a depressão ou a doença de Parkinson.

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

Advertências e Precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Linezolida Baxter pode não ser adequado para si, se responder sim a qualquer uma das seguintes perguntas. Neste caso, informe o seu médico, pois ele/ela irá precisar de verificar o seu estado geral de saúde e a sua pressão arterial antes e durante seu tratamento ou poderá decidir que outro tratamento é melhor para si.

Pergunte ao seu médico se não tiver a certeza de que estas categorias se aplicam a si.

- Tem pressão arterial elevada, quer esteja ou não a tomar medicamentos para isso?
- 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?

Tome especial cuidado com Linezolida Baxter

Informe o seu médico antes de tomar este medicamento se:

- faz contusões e sangra facilmente
- é anémico (tem um baixo número de glóbulos vermelhos no sangue)
- é propenso a contrair infeções
- tem história de convulsões
- tem problemas hepáticos ou renais, especialmente se fizer em diálise
- tem diarreia

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

- problemas com a sua visão, tais como visão turva, alterações na visão das cores, dificuldade em ver detalhes ou se o seu campo de visão se tornar restrito.
- perda de sensibilidade nos braços ou nas pernas ou sensação de formigueiro ou picada nos braços ou nas pernas.
- pode desenvolver diarreia enquanto toma ou depois de tomar antibióticos, incluindo Linezolida Baxter. Se se tornar grave ou persistente ou se notar que as fezes contêm sangue ou muco, deve parar imediatamente de tomar Linezolida Baxter 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 Baxter

Existe o risco de a Linezolida Baxter por vezes interagir com alguns medicamentos e causar efeitos secundários, tais como alterações na pressão sanguínea, na temperatura ou na frequência cardíaca.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado nas últimas 2 semanas os seguintes medicamentos pois Linezolida Baxter não deve ser tomada se já estiver a tomar estes medicamentos ou os tiver tomado recentemente (ver também a secção 2 acima "Não tome Linezolida Baxter").

- inibidores da monoaminaoxidase (IMAOs, por exemplo, fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida). Estes medicamentos podem ser utilizados para tratar a depressão ou a doença de Parkinson.

Informe também o seu médico se está a tomar os seguintes medicamentos. O seu médico pode manter a decisão de lhe dar Linezolida Baxter, mas terá de verificar o seu estado geral de saúde e a sua pressão arterial antes e durante o tratamento. Noutros casos, o seu médico pode decidir que outro tratamento é melhor para si.

- Descongestionantes ou medicamentos para a gripe contendo pseudoefedrina ou fenilpropanolamina.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar a asma, como salbutamol, terbutalina e fenoterol.
- Certos antidepressivos conhecidos como tricíclicos ou ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina). Existem vários medicamentos destes, incluindo amitriptilina, citalopram, clomipramina, dosulepina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, lofepramina, paroxetina, e sertralina.
- Medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca, tais como sumatriptano e zolmitriptano.
- Medicamentos utilizados no tratamento de reações alérgicas súbitas e graves, tais como adrenalina (epinefrina).
- Medicamentos que aumentam a pressão arterial, como noradrenalina (norepinefrina), dopamina e dobutamina.
- Medicamentos utilizados para tratar a dor moderada a grave, como a petidina.
- Medicamentos utilizados no tratamento da ansiedade, como buspirona.
- Medicamentos que impedem a coagulação do sangue, como a varfarina.
- Um antibiótico chamado rifampicina.

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

Linezolida Baxter com alimentos e bebidas.

- Pode tomar Linezolida antes, durante ou após uma refeição.
- Evite comer grandes quantidades de queijo curado, extratos de levedura ou rebentos de soja (ex: molho de soja) e bebidas alcoólicas, especialmente cervejas de pressão e vinho. Isto porque Linezolida Baxter pode reagir com uma substância chamada tiramina que está naturalmente presente em alguns alimentos. Esta interação pode causar um aumento da pressão arterial.
- Se tiver uma dor de cabeça latejante depois de comer ou beber, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Gravidez, amamentação e fertilidade

O efeito de Linezolida Baxter em mulheres grávidas não é conhecido. Por isso, não deve ser tomado a gravidez a menos que seja aconselhado pelo seu médico. Se estiver 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 Baxter porque passa para o leite materno e pode afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Linezolida Baxter pode fazê-lo sentir tonturas ou ter problemas de visão. Se isto acontecer, não conduza nem utiliza máquinas. Lembre-se de que se não se sentir bem, a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas pode ser afetada.

Linezolida Baxter contém

Glucose

Contém 50,24 mg por ml ou 15,07 g de glucose por dose (300 ml).

Por favor informe o seu médico ou enfermeiro se for diabético.

Sódio

Este medicamento contém 0,38 mg por ml ou 114 mg de sódio por dose (300 ml).

Por favor informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a fazer uma dieta baixa em sódio.

3. Como tomar Linezolida Baxter

Adultos

Tome sempre este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como seu médico, farmacêutico ou enfermeiro lhe disser. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Este medicamento ser-lhe-á administrado através de gotejamento (por perfusão numa veia) por um médico ou outro profissional de saúde. A dose recomendada para adultos (18 anos ou mais) é de 300 ml (600 mg de linezolida) duas vezes por dia, que é administrada diretamente na circulação sanguínea (por via intravenosa) por um gotejamento ao longo de um período de 30 a 120 minutos.

Se estiver a fazer diálise, deve tomar Linezolida 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 a eficácia deste medicamento não foram estabelecidas para períodos de tratamento superiores a 28 dias. O seu médico decidirá qual a duração do tratamento.

Enquanto estiver a tomar Linezolida Baxter, o seu médico deverá realizar periodicamente análises ao sangue para monitorização.

O seu médico deverá monitorizar a sua visão se tomar Linezolida Baxter por mais de 28 dias.

Utilização em crianças e adolescentes

Linezolida Baxter não é normalmente utilizada para tratar crianças e adolescentes

(menores de 18 anos).

Se tomar mais Linezolida Baxter do que deveria
Se pensa que pode ter tomado mais Linezolida Baxter do que deveria, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Linezolida Baxter
Como vai tomar este medicamento sob estreita supervisão, é muito improvável que falhe uma dose. Caso pense que falhou uma dose, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Linezolida Baxter pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

Os efeitos secundários graves (com frequência entre parênteses) de Linezolida Baxter são:

- Doença grave da pele (desconhecido), particularmente ao redor do rosto e pescoço (desconhecidos), pieira e/ou dificuldade em respirar (desconhecido). Isto pode ser um sinal de uma reação alérgica e pode ser necessário parar o tratamento com Linezolida Baxter. Reações cutâneas, tais como vermelhidão da pele inflamada e descamação (dermatite) (pouco frequente), erupção cutânea (frequente), prurido (frequente).
- Problemas com a sua visão, tais como visão turva (pouco frequente), alterações na visão das cores (desconhecido), dificuldade em ver detalhes (desconhecido) ou se o seu campo de visão se tornar restrito (raro).
- Diarreia grave contendo sangue e/ou muco (colite associada a antibiótico, incluindo colite pseudomembranosa), que em circunstâncias raras pode originar complicações potencialmente fatais (raro).
- Náuseas ou vômitos recorrentes, dor abdominal ou respiração rápida (desconhecido).
- Crises ou convulsões (pouco frequente) foram relatadas com Linezolida Baxter. Deve informar o seu médico se sentir agitação, confusão, delírio, rigidez, tremor, incoordenação e convulsões enquanto também toma antidepressivos conhecidos como ISRS (ver secção 2) (desconhecido).
- Hemorragia ou hematomas inexplicáveis, que podem ser devidos a alterações no número de certas células do sangue que podem afetar a coagulação sanguínea ou levar à anemia (frequente).
- Alterações no número de certas células do sangue que podem afetar a sua capacidade de combater infeções (frequente) alguns sinais de infeção incluem: qualquer febre (frequente), dor de garganta (pouco frequente), úlceras na boca (pouco frequente) e cansaço (pouco frequente).

- Inflamação do pâncreas (pouco frequente).
- Convulsões (pouco frequente).
- Ataques isquêmicos transitórios (alteração temporária do fluxo sanguíneo para o cérebro causando sintomas de curto prazo, como perda de visão, fraqueza da perna e do braço, alteração do discurso e perda de consciência) (pouco frequente).
- "Zumbidos" nos ouvidos (tinnitus) (pouco frequente).

Adormecimento, formiguelo ou visão turva foram relatados por pacientes que receberam Linezolid Baxter por mais de 28 dias. Se tiver dificuldades com a sua visão, deve consultar o seu médico o mais rapidamente possível.

Outros efeitos secundários incluem:

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Infeções fúngicas especialmente vaginais ou orais "sapinhos"

Dor de cabeça

Gosto metálico na boca

Diarreia, náuseas ou vômitos

Alterações de alguns resultados de exames de sangue incluindo aquelas que medem sua função renal ou hepática ou os níveis de açúcar no sangue

Dificuldade em dormir

Aumento da pressão arterial

Anemia (baixo número de glóbulos vermelhos)

Tonturas

Dor abdominal localizada ou generalizada

Obstipação

Indigestão

Dor localizada.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Inflamação da vagina ou da zona genital nas mulheres
- Sensações de formiguelo ou de entorpecimento
- Língua inchada, dorida ou com alterações de cor
- Dor em volta e no local onde a perfusão (gotejamento) foi administrada
- Inflamação das veias (incluindo onde a perfusão (gotejamento) foi administrada)
- Necessidade de urinar mais frequentemente
- Arrepios
- Sentir-se com sede
- Aumento da transpiração
- Alterações nas proteínas, sais ou enzimas do sangue que medem a função renal ou hepática
- Hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue)
- Insuficiência renal
- Redução das plaquetas
- Inchaço abdominal
- Dor no local da injeção

- Aumento da creatinina
- Dor de estômago
- Alterações da frequência cardíaca (por exemplo, aumento da frequência),

Raros (pode afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Descoloração superficial dos dentes, removível com limpeza dentária profissional (desincrustação manual)

Foram também notificados os seguintes efeitos secundários (Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Alopecia (queda de cabelo)

Diminuição do número de células sanguíneas

Fraqueza e/ou alterações sensoriais

Comunicação de efeitos secundários

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

INFARMED, I.P.

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 (gratuito)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Linezolid Baxter

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, nos sacos e no invólucro após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Conservar na embalagem original (invólucro e cartão) até à utilização para proteger da luz.

Após a abertura: De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador. Somente soluções claras, sem partículas serão usadas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Linezolida Baxter solução para perfusão

- A substância ativa é a linezolida. Cada 1 ml de solução contém 2 mg de linezolida. Os sacos de infusão de 300 ml contêm 600 mg de Linezolida.

- Os outros componentes são glucose mono-hidratada (um tipo de açúcar, ver secção 2), citrato de sódio (E331, ver secção 2), ácido cítrico (E330), ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Linezolida Baxter e conteúdo da embalagem

Linezolida Baxter é apresentada como uma solução límpida, incolor a amarela, em sacos para perfusão única contendo 300 ml (600 mg de linezolida) de solução.

Os sacos são fornecidos em caixas de 5 ou 30 sacos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Claris Lifesciences (UK) Limited

Crewe Hall, Crewe,

Cheshire, CW1 6UL

Reino Unido

Fabricante

PECKFORTON PHARMACEUTICALS LIMITED

Crewe HALL, Crewe,

Cheshire, CW1 6UL,

Reino Unido.

WESSLING HUNGARY KFT

Foti UT 56, Budapeste,

HU 1047, Hungria.

UAB NORAMEDA

Meistru 8a, Vilnius,

LT-02189, Lituânia.

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico

APROVADO EM
16-12-2019
INFARMED

Europeu (EEE) com os seguintes nomes:

Nº	País	Nome do Produto
1	Alemanha	Linezolid Claris 2 mg/ml Infusionslösung
2	Áustria	Linezolid Claris 2 mg/ml Infusionslösung
3	Grécia	Linezolid Alvion, 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση
4	Portugal	Linezolida Baxter
5	Holanda	Linezolid Claris, 2 mg/ml oplossing voor infusie
6	Espanha	Linezolid Claris 2 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION
7	Itália	Linezolid Claris
8	França	Linezolid INTSEL CHIMOS® 2 mg/ml solution pour perfusion
9	Irlanda	Linezolid 2 mg/ml Solution for Infusion
10	Reino Unido	Linezolid 2 mg/ml Solution for Infusion

Este folheto foi revisto pela última vez em: MM/AAAA.

-----A PARTE DESTACÁVEL ACIMA É DESTINADA AO DOENTE -----

--

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

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Linezolida Baxter 2 mg/ml solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução para perfusão contém 2 mg de Linezolida. Os sacos para infusão de 300 ml contêm 600 mg de Linezolida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de solução contém 0,38 mg de sódio e 50,24 mg de glucose.

Cada 300 ml de solução contêm 114 mg de sódio e 15,07 g de glucose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução isotónica, límpida, incolor a amarela.

Osmolaridade: 285 mOsmol/L- 330 mOsmol/L.

pH entre 4,50 e 5,10.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pneumonia nosocomial.

Pneumonia adquirida na comunidade.

Linezolida Baxter está indicada em adultos para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial quando conhecida ou suspeita de ser causada por bactérias Gram positivas suscetíveis. Para determinar se Linezolida Baxter é um tratamento adequado, os resultados de testes microbiológicos ou informações sobre a prevalência de resistência a agentes antibacterianos entre bactérias Gram positivas devem ser tidos em consideração. (Ver secção 5.1 para os organismos adequados).

Linezolida Baxter não é ativa contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativos. A terapia específica contra organismos Gram negativos deve ser iniciada

concomitantemente se se confirmar ou suspeitar de um agente patogénico Gram negativo. Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles (ver secção 4.4).

Linezolida Baxter está indicada em adultos no tratamento de infeções complicadas da pele e dos tecidos moles apenas quando os testes microbiológicos confirmarem que a infeção é causada por bactérias Gram positivas suscetíveis.

Linezolida Baxter não é ativa contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativos. Linezolida Baxter só deve ser utilizada em doentes com infeções complicadas da pele e dos tecidos moles com infeção concomitante conhecida ou possível com microrganismos Gram negativos, se não existirem alternativas de tratamento disponíveis (ver secção 4.4). Nestas circunstâncias, o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos deve ser iniciado.

O tratamento com Linezolida Baxter só deve ser iniciado num ambiente hospitalar e após consulta com um especialista relevante, tal como um microbiologista ou um especialista em doenças infecciosas.

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Linezolida Baxter solução para perfusão, comprimidos revestidos por película ou suspensão oral podem ser utilizados como terapia inicial. Os doentes que iniciam o tratamento com a formulação parentérica podem mudar para uma apresentação oral quando clinicamente indicado. Nestes casos, não é necessário qualquer ajuste de dose, uma vez que a linezolida tem uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%.

Posologia recomendada e duração do tratamento em adultos:

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

As seguintes recomendações para a duração da terapia refletem as que foram utilizadas nos ensaios clínicos. Tratamento 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 foi estabelecida a segurança e a eficácia da linezolida quando administrada por períodos superiores a 28 dias. (Ver secção 4.4).

Não é necessário aumentar a dose recomendada ou a duração do tratamento para infeções associadas a bacteriemia concomitante

A posologia recomendada para a solução para perfusão e para os comprimidos/granulado para suspensão oral é idêntica e 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 complicadas da pele e tecidos moles	600 mg duas vezes ao dia	

População pediátrica:

A segurança e eficácia de linezolida em crianças (idade <18 anos), não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Doentes idosos:

Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência renal:

Não é necessário ajuste de dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min):

Não é necessário ajuste de dose. Devido ao desconhecimento do significado clínico da exposição mais elevada (até 10 vezes) aos dois metabolitos primários da linezolida em doentes com insuficiência renal grave, a linezolida deve ser usada com precaução especial nestes doentes e apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico.

Como aproximadamente 30% de uma dose de linezolida é removida durante 3 horas de hemodiálise, a linezolida deve ser administrada após a diálise em doentes que recebem este tratamento. Os metabolitos primários da linezolida são em parte removidos por hemodiálise, mas as concentrações destes metabolitos após a diálise ainda são consideravelmente superiores às observadas em doentes com função renal normal ou com insuficiência renal leve a moderada.

Por conseguinte, a linezolida deve ser utilizado com especial precaução em doentes com insuficiência renal grave sujeitos a diálise e apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico.

Até à data, não há experiência de administração de linezolida em doentes submetidos a diálise peritoneal ambulatória contínua (DPAC) ou tratamentos alternativos para a insuficiência renal (além da hemodiálise).

Insuficiência hepática:

Não é necessário ajuste de dose. No entanto, existem dados clínicos limitados e recomenda-se que a linezolida seja utilizada nestes doentes apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração:

A dose recomendada de linezolida deve ser administrada por via intravenosa duas vezes ao dia.

Via de administração: via intravenosa.

A solução para perfusão deve ser administrada durante um período de 30 a 120 minutos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Linezolida não deve ser utilizada em doentes a tomar medicamentos que inibam as monoaminoxidases A ou B (por exemplo, fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ou nas duas semanas após a toma de qualquer destes medicamentos.

A não ser que existam instalações disponíveis para observação atenta e monitorização da pressão arterial, a linezolida não deve ser administrada a doentes com as seguintes situações clínicas ou com os seguintes tipos de medicação concomitante:

- Doentes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicose, depressão bipolar, distúrbio esquizoafetivo, estados confusionais agudos.
- Doentes que tomam qualquer dos seguintes medicamentos: inibidores da recaptção da serotonina (ver secção 4.4), antidepressivos tricíclicos, agonistas dos recetores 5-HT₁ da serotonina (triptanos), agentes simpaticomiméticos de ação direta e indireta (incluindo os broncodilatadores adrenérgicos, a pseudoefedrina e a fenilpropanolamina) agentes vasopressores (por exemplo, epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por exemplo, dopamina, dobutamina), petidina ou buspirona.

Os dados em animais sugerem que a linezolida e os seus metabolitos podem passar para o leite materno e, conseqüentemente, a amamentação deve ser suspensa antes e durante o tratamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

Foram notificados casos de mielossupressão (incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) em doentes a receber linezolida. Nos casos em que o resultado final é conhecido, quando a linezolida foi descontinuada, os parâmetros hematológicos afetados aumentaram até aos níveis apresentados antes do tratamento.

O risco do aparecimento desses efeitos parecem estar relacionado com a duração do tratamento.

Doentes idosos tratados com linezolida podem estar em maior risco de sofrer discrasias sanguíneas do que doentes mais jovens. A trombocitopenia pode ocorrer com maior frequência em doentes com insuficiência renal grave, com ou sem diálise.

Assim, recomenda-se uma monitorização periódica dos valores 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 negativamente a contagem ou a função

das plaquetas; que apresentem insuficiência renal grave; que estejam em tratamento por mais de 10-14 dias. Linezolida deve ser administrada a estes doentes apenas quando é possível uma monitorização regular dos níveis de hemoglobina, parâmetros hematológicos e contagem de plaquetas.

Se ocorrer mielossupressão significativa durante a terapia com linezolida, o tratamento deve ser interrompido, a menos que se considere absolutamente necessário a sua continuação, caso em que deve ser implementada uma monitorização intensiva dos parâmetros hematológicos e estratégias de gestão adequadas.

Além disso, recomenda-se a monitorização semanal dos parâmetros hematológicos completos (incluindo níveis de hemoglobina, plaquetas e níveis totais diferenciados de leucócitos) em doentes que recebem linezolida independentemente dos parâmetros hematológicos iniciais.

Em estudos de uso compassivo, registou-se uma maior incidência de anemia grave em doentes que receberam linezolida por um período superior ao máximo recomendada de 28 dias. Estes doentes necessitaram de transfusão de sanguínea com maior frequência. Durante o período de pós-comercialização foram também reportados casos de anemia que necessitaram de transfusão sanguínea, dos quais a maioria ocorreu em doentes que receberam terapia com linezolida por mais de 28 dias.

Foram relatados casos de anemia sideroblástica em pós-comercialização. Nos casos com data de início conhecida, a maioria dos doentes tinha recebido 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 em doentes com infeções sanguíneas Gram positivas relacionadas com cateter

Um excesso de mortalidade foi observado em doentes tratados com linezolida, em relação à vancomicina/dicloxacilina/oxacilina, num estudo aberto em pacientes gravemente doentes com infeções intravasculares relacionadas com cateter [78/363 (21,5%) versus 58/363 (16,0%)]. O principal fator que influenciou a taxa de mortalidade foi o estado de infeção Gram positiva na linha de base. As taxas de mortalidade foram semelhantes em pacientes com infeções causadas apenas por microrganismos Gram positivos (odds ratio 0,96; intervalo de confiança de 95%: 0,58-1,59), mas foram significativamente maiores ($p = 0,0162$) no braço de tratamento com linezolida em doentes com qualquer outro agente patogénico ou sem agente patogénico na linha de base (odds ratio 2,48; intervalo de confiança 95%: 1,38-4,46). O maior desequilíbrio ocorreu durante o tratamento e no prazo de 7 dias após a interrupção do medicamento em estudo. Um número superior de pacientes no braço de tratamento com linezolida adquiriu agentes patogénicos Gram negativos durante o estudo e morreu por infeção causada por agentes patogénicos Gram negativos e infeções polimicrobianas. Portanto, em infeções complicadas da pele e tecidos moles, a linezolida só deve ser usada em pacientes 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 associadas a antibióticos

A diarreia e a colite associadas a antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa e diarreia associada a *Clostridium difficile*, foram relatadas em associação com o uso de quase todos os antibióticos, incluindo linezolida e podem variar entre diarreia leve a colite fatal. Assim, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que desenvolvem diarreia grave durante ou após o uso de linezolida. Se se suspeitar ou se confirmar a diarreia associada a antibiótico ou a colite associada a antibiótico, o tratamento com agentes antibacterianos, incluindo a linezolida, deve ser suspenso e devem ser iniciadas medidas terapêuticas adequadas imediatamente. Os medicamentos que inibem o peristaltismo estão contraindicados nesta situação.

Acidose láctica

Tem sido relatada acidose láctica com a utilização de linezolida. Os doentes que desenvolvem sinais e sintomas de acidose metabólica incluindo náuseas ou vômitos recorrentes, dor abdominal, baixo nível de bicarbonato ou hiperventilação durante o tratamento com linezolida devem receber cuidados médicos imediatos. Se ocorrer acidose láctica, os benefícios do uso continuado de linezolida devem ser avaliados contra os potenciais riscos.

Disfunção mitocondrial

Linezolida inibe a síntese de proteína mitocondrial. Como resultado desta inibição podem ocorrer efeitos secundários, tais como acidose láctica, anemia e neuropatia (ótica e periférica); estes efeitos são mais frequentes quando o medicamento é usado por mais de 28 dias.

Síndrome da serotonina

Foram notificados relatos espontâneos de síndrome da serotonina associada à coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). A administração concomitante de linezolida e agentes serotoninérgicos está portanto contraindicada (ver secção 4.3), exceto quando a administração concomitante de linezolida e de agentes serotoninérgicos é essencial. Nestes casos, os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais e sintomas da síndrome da serotonina, tais como disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e falta de coordenação. Se ocorrerem sinais ou sintomas, os médicos devem considerar interromper um ou ambos os agentes; Se o agente serotoninérgico concomitante for retirado, podem ocorrer sintomas de descontinuação.

Neuropatia periférica e ótica

Neuropatia periférica, bem como neuropatia ótica e neurite ótica, por vezes, evoluindo por vezes para perda de visão, foram relatados em doentes tratados com Linezolida; estes

relatos ocorreram principalmente em doentes tratados por períodos superiores à duração máxima recomendada de 28 dias.

Todos os doentes devem ser aconselhados a relatar sintomas de alterações visuais, tais como alterações na acuidade visual, alterações na visão das cores, visão turva ou alterações no campo visual. Nestes casos, recomenda-se a avaliação imediata com encaminhamento para um oftalmologista, se necessário. Se algum dos doentes estiver a tomar Linezolida por um período superior ao dos 28 dias recomendados, a sua função visual deve ser monitorizada regularmente.

Se ocorrer neuropatia periférica ou ótica, o uso continuado de Linezolida deve ser ponderado face aos potenciais riscos.

Pode haver um risco aumentado de neuropatias quando a linezolida é usada em doentes que estão a tomar ou que tomaram recentemente antimicobacterianos para o tratamento da tuberculose.

Convulsões

Ocorreram convulsões em doentes tratados com Linezolida Baxter. Na maioria destes casos, foi relatado um histórico de convulsões ou fatores de risco para convulsões. Os doentes devem ser alertados para informar o médico se tiverem história de convulsões.

Inibidores da monoaminoxidase

Linezolida é um inibidor reversível, não seletivo da monoaminoxidase (MAO); contudo, nas doses utilizadas para terapia antibacteriana, não exerce um efeito antidepressivo. Existem dados muito limitados dos estudos de interação com outros fármacos e da segurança da linezolida quando administrada a doentes com doenças subjacentes e/ou medicação concomitante que possam colocá-los em risco de inibição da MAO. Portanto, o uso de linezolida não é recomendado 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 aconselhados a não consumir grandes quantidades de alimentos ricos em tiramina (ver secção 4.5).

Superinfecção

Os efeitos da terapia com linezolida na flora normal não foram avaliados nos ensaios clínicos.

A utilização de antibióticos pode resultar ocasionalmente num crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis. Por exemplo, aproximadamente 3% dos doentes que receberam as doses recomendadas de linezolida tiveram candidíases relacionada o fármaco durante os ensaios clínicos. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Populações especiais

A Linezolida deve ser usada com especial cuidado em doentes com insuficiência renal grave e apenas quando o benefício esperado supere o risco teórico (ver secções 4.2 e 5.2). Recomenda-se que a linezolida seja administrada a pacientes com insuficiência hepática grave apenas quando o benefício esperado supere o risco teórico (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso na fertilidade

A linezolida diminuiu reversivelmente a fertilidade e induziu morfologia anormal do esperma em ratos machos adultos em níveis de exposição aproximadamente iguais aos esperados em seres humanos; não são conhecidos os possíveis efeitos de linezolida no sistema reprodutor masculino humano (ver secção 5.3).

Ensaio clínico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de linezolida quando administrada por períodos superiores a 28 dias.

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

Excipientes

Cada ml da solução contém 50,24 mg (i.e. 15,07 g/300 ml) de glucose. Isso deve ser tido em conta em doentes com diabetes mellitus ou outras patologias relacionadas com a intolerância à glucose. Cada ml de solução também contém 0,38 mg (114 mg/300 ml) de sódio. O conteúdo de sódio deve ser tido em consideração em doentes com restrições de sódio na dieta.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoaminoxidase

A linezolida é um inibidor reversível, não seletivo da monoaminoxidase (MAO). Existem dados muito limitados de estudos de interação com outros fármacos e sobre a segurança da linezolida quando administrada a doentes com medicação concomitante que possa colocá-los em risco de inibição da MAO. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de linezolida nestas circunstâncias, a não ser que seja possível uma observação e monitorização cuidadosa do doente (ver secções 4.3 e 4.4).

Potenciais interações que causam aumento da pressão arterial

Em voluntários saudáveis normotensos, a linezolida potenciou o aumento da pressão arterial causado pela pseudoefedrina e cloridrato de fenilpropanolamina. A coadministração de linezolida com pseudoefedrina ou fenilpropanolamina originou

aumentos médios da pressão arterial sistólica na ordem de 30-40 mmHg, em comparação com aumentos de 11-15 mmHg com linezolida isoladamente, 14-18 mmHg com pseudoefedrina ou fenilpropanolamina isoladamente e 8 -11 mmHg com placebo. Não foram realizados estudos semelhantes em pessoas hipertensas. Recomenda-se que as doses de fármacos com ação vasopressora, incluindo agentes dopaminérgicos, sejam cuidadosamente estabelecidas para se conseguir a resposta desejada quando coadministrados com linezolida.

Potenciais interações serotoninérgicas

A potencial interação do fármaco com o dextrometorfano foi estudada em voluntários saudáveis. Foi administrado dextrometorfano (duas doses de 20 mg, separadas 4 horas) a indivíduos a tomarem ou não linezolida. Não foram observados efeitos da síndrome da serotonina (confusão, delírio, agitação, tremores, rubor, diaforese e hiperpirexia) em indivíduos normais que receberam linezolida e dextrometorfano. Experiência pós-comercialização: houve um relato de um doente com efeitos semelhantes à síndrome da serotonina enquanto tomava linezolida e dextrometorfano, o que se resolveu com a descontinuação de ambos os medicamentos.

Durante a utilização clínica de linezolida com agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), foram notificados casos de síndrome da serotonina. Portanto, enquanto a coadministração está contraindicada (ver secção 4.3), a gestão de doentes para os quais o tratamento com linezolida e serotoninérgicos é essencial é descrita na secção 4.4.

Utilização com alimentos ricos em tiramina

Não se observou resposta significativa da pressão em indivíduos que receberam linezolida e também menos de 100 mg de tiramina. Isto sugere que é apenas necessário evitar a ingestão de quantidades excessivas de alimentos e bebidas com um elevado teor de tiramina (por exemplo, queijo curado, extratos de levedura, bebidas alcoólicas não destiladas e produtos de soja fermentada, tais como molho de soja).

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

A 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). Similarmente, a linezolida não induz as isoenzimas P450 em ratos. Portanto, não são esperadas interações medicamentosas induzidas pelo CYP450 com linezolida.

Rifampicina

O efeito da rifampicina na farmacocinética da linezolida foi estudado em dezasseis voluntários adultos do sexo masculino, saudáveis, administrando linezolida 600 mg, duas vezes ao dia, durante 2,5 dias com e sem rifampicina 600 mg uma vez por dia, durante 8

dias. A Rifampicina reduziu a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC da linezolida numa média de 21% [90% IC, 15, 27] e numa média de 32% [IC 90%, 27, 37], respetivamente. O mecanismo desta interação e o seu significado clínico são desconhecidos.

Varfarina

Quando a varfarina foi adicionada à terapia com linezolida em estado estacionário, houve uma redução de 10% da média máxima da INR na coadministração com uma redução de 5% da AUC INR. Não existem dados suficientes de doentes que receberam varfarina e linezolida para avaliar o significado clínico, caso exista, destas conclusões.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de linezolida em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Existe um risco potencial para seres humanos.

Linezolida não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário, ou seja, apenas se o potencial benefício seja considerado superior ao risco teórico.

Amamentação

Os dados em animais sugerem que a linezolida e os seus metabolitos podem passar para o leite materno e, conseqüentemente, a amamentação deve ser interrompida antes e durante a administração.

Fertilidade

Em estudos com animais, a linezolida causou uma redução da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser avisados para a possibilidade de ocorrerem tonturas ou sintomas de alterações visuais (conforme descrito nas secções 4.4 e 4.8) durante a administração de linezolida e devem ser aconselhados a não conduzir ou operar máquinas se ocorrer algum destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela abaixo fornece uma lista das reações adversas ao medicamento com a frequência baseada em todos os dados de causalidade de ensaios clínicos que envolveram mais de 2.000 doentes adultos que receberam as doses recomendadas de linezolida até 28 dias. As reações mais frequentemente relatadas foram diarreia (8,4%), cefaleias (6,5%), náuseas (6,3%) e vômitos (4,0%).

Os acontecimentos adversos relacionados com o fármaco mais frequentemente relatados e que levaram à interrupção do tratamento foram cefaleias, diarreia, náuseas e vômitos. Cerca de 3% dos doentes descontinuaram o tratamento por terem sofrido um acontecimento adverso relacionado com o medicamento.

As reações adversas adicionais notificadas na experiência pós-comercialização estão incluídas na tabela com a categoria de frequência 'Desconhecido', uma vez que a frequência real 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 $<1/1000$)	Muito raros ($<1/10.000$)	Desconhecido (a 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 *		
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia*†	Leucopenia *, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia	Pancitopenia *		Mielossupressão *, anemia sideroblástica *
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia			Acidose láctica*
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia				
Doenças do	Cefaleias,	Convulsões*,			Síndrome da

sistema nervoso	alterações do paladar (gosto metálico), tonturas	hipoestesia, parestesia			serotonina**, neuropatia periférica*
Afeções oculares		Visão turva*	Alterações no campo visual *		Neuropatia ótica *, neurite ótica *, perda de visão*, alterações na acuidade visual *, alterações na visão das cores *
Afeções do ouvido e do labirinto		Zumbidos			
Cardiopatias		Arritmia (taquicardia)			
Vasculopatias	Hipertensão	Ataque isquémicos transitórios, flebite, tromboflebite			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal generalizada ou localizada, obstipação, dispepsia	Pancreatite, gastrite, distensão abdominal, boca seca, glossite, fezes soltas, estomatite, alteração ou descoloração da língua	Descoloração superficial do dente		
Afeções hepatobiliares	Testes da função hepática alterados; Aumento de AST, ALT ou fosfatase alcalina	Aumento da bilirrubina total			

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, erupção cutânea	Urticária, dermatite, diaforese			Afeções cutâneas bolhosas como as descritas no síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, angioedema, alopecia
Doenças renais e urinárias	Aumento de BUN	Insuficiência renal, aumento da creatinina, poliúria			
Sistema reprodutor e afeções mamárias		Alteração vulvovaginal			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre, dor localizada	Arrepios, fadiga, dor no local da injeção, aumento da sede			
Exames complementares de diagnóstico	Químicos Aumento da LDH, creatina quinase, lipase, amilase ou glucose não em jejum. Diminuição das proteínas totais, albumina, sódio ou cálcio. Aumento ou diminuição de potássio ou bicarbonato.	Químicos Aumento do sódio ou cálcio. Diminuição da glicemia não em jejum. Aumento ou diminuição dos cloretos. <u>Hematologia</u> Aumento da			

	Hematologia Aumento de neutrófilos ou eosinófilos. Diminuição da hemoglobina, hematócrito ou contagem de glóbulos vermelhos. Aumento ou diminuição das plaquetas ou da contagem de glóbulos brancos.	contagem de reticulócitos. Diminuição dos neutrófilos.			
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	--	--	--

* Ver secção 4.4.

** Ver secções 4.3 e 4.5

† Ver abaixo

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

† Em ensaios clínicos controlados em que linezolida foi administrada até 28 dias, 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 ao receber linezolida durante um período \leq 28 dias foi de 2,5% (33/1326), em comparação com 12,3% (53/430) quando tratados por um período $>$ 28 dias. A proporção de casos com anemia grave relacionada com o fármaco e que necessitaram de transfusão sanguínea foi de 9% (3/33) em doentes tratados por um período \leq 28 dias e 15% (8/53) nos tratados por um período $>$ 28 dias.

População pediátrica

Os dados de segurança de estudos clínicos com base em mais de 500 doentes pediátricos (desde o nascimento até aos 17 anos) não indicam que o perfil de segurança de linezolida para os doentes pediátricos difira daquele para os doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não se conhece nenhum antídoto específico.

Não foram descritos casos de sobredosagem. No entanto, as seguintes informações podem ser úteis:

Recomenda-se cuidados de suporte juntamente com a manutenção da filtração glomerular. Aproximadamente 30% de uma dose de linezolida é removida durante 3 horas de hemodiálise, mas não existem dados disponíveis para a remoção de linezolida por diálise peritoneal ou hemoperfusão. Os dois metabolitos primários de linezolida também são removidos em algum grau por hemodiálise.

Os sinais de toxicidade em ratos após doses de 3000 mg/kg/dia de linezolida foram atividade diminuída e ataxia, enquanto os cães tratados com 2000 mg/kg/dia tiveram vômitos e tremores.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Outros antibacterianos

Código ATC: J01XX08

Propriedades gerais

Linezolida é um agente antibacteriano sintético que pertence a uma nova classe de antimicrobianos, os oxazolidinonas. Tem atividade in vitro contra bactérias aeróbias Gram positivas e microrganismos anaeróbios. Linezolida inibe seletivamente a síntese das proteínas bacterianas através de um mecanismo de ação único. Especificamente, liga-se a um local no ribossoma bacteriano (23S da subunidade 50S) e evita a formação de um complexo de iniciação funcional 70S que é um componente essencial do processo de tradução.

O efeito pós-antibiótico in vitro (PAE) de linezolida para *Staphylococcus aureus* foi de aproximadamente 2 horas. Quando medido em modelos animais, o PAE in vivo foi de 3,6 e 3,9 horas para *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, respetivamente. Em

estudos com animais, o parâmetro farmacodinâmico chave para a eficácia foi o tempo durante o qual o nível plasmático linezolid excedeu a concentração inibitória mínima (CIM) para o organismo infetante.

Limites

Os limites de concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST) são apresentados abaixo.

Recomendações do EUCAST (2017-03-10, v 7.1)

	Suscetível	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Enterococcus spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus grupo A, B, C e G *	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L
Limites não relacionados com espécies ¹	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L

* Os isolados não suscetíveis são raros ou ainda não relatados. O teste de identificação e suscetibilidade a antimicrobianos em qualquer desses isolados deve ser confirmado e o isolado enviado a um laboratório de referência.

¹ Estes limites são usados somente quando não há limites específicos de espécies ou outras recomendações (um traço ou uma nota) nas tabelas específicas de espécies.

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas e as informações locais sobre resistência são importantes, especialmente no tratamento de infeções graves. Se necessário, deve procurar-se o parecer de peritos quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do medicamento é questionável em pelo menos alguns tipos de infeções.

Categoria
Organismos suscetíveis
Aeróbios Gram positivos:
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium *
Staphylococcus aureus*
Staphylococci com coagulase negativa
Streptococcus agalactiae *
Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes*
Streptococci do grupo C
Streptococci do grupo G
Anaeróbios Gram positivos:
Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius
Espécies de Peptostreptococcus

Organismos resistentes
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Espécies de Neisseria
Enterobacteriaceae
Espécies de Pseudomonas

* A eficácia clínica foi demonstrada para isolados suscetíveis nas indicações clínicas aprovadas

Apesar de linezolida mostrar alguma atividade in vitro contra Legionella, Chlamydia pneumoniae e Mycoplasma pneumoniae, não há dados suficientes para demonstrar a eficácia clínica.

Resistência

Resistência cruzada

O mecanismo de ação de linezolida é diferente dos de outras classes de antibióticos. Estudos in vitro com isolados clínicos (incluindo estafilococos resistentes à meticilina, enterococos resistentes a à vancomicina e estreptococos resistentes à penicilina e eritromicina) indicam que a linezolida é geralmente ativa contra organismos que são resistentes a uma ou mais de outras classes de agentes antimicrobianos.

A resistência à linezolida está associada a mutações pontuais no rRNA 23S.

Conforme documentado com outros antibióticos quando usado em doentes com infeções difíceis de tratar e/ou por períodos prolongados, observou-se uma diminuição emergente da suscetibilidade à linezolida. A resistência à linezolida foi relatada em enterococos, Staphylococcus aureus e estafilococos com coagulase negativa. Este facto tem sido geralmente associado a períodos prolongados de tratamento e à presença de materiais protéticos ou abscessos não drenados. Quando os organismos resistentes aos antibióticos são detetados no hospital é importante enfatizar as políticas de controlo de infeções.

Informação dos ensaios clínicos

Estudos na população pediátrica:

Num estudo aberto, a eficácia de linezolida (10 mg/kg q8h) foi comparada à vancomicina (10-15mg/kg q6- 24h) no tratamento de infeções devidas a agentes patogénicos gram positivos com resistência suspeita ou provada (incluindo pneumonia nosocomial, infeções complicadas da pele e estruturas da pele, bacteriemia relacionada com cateter, bacteremia de fonte desconhecida e outras infeções), em crianças desde o nascimento até 11 anos. As taxas de cura clínica na população clinicamente avaliável foram de 89,3% (134/150) e 84,5% (60/71) para linezolida e vancomicina, respetivamente (95%IC: -4,9, 14,6).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linezolida contém principalmente (S)-linezolida que é biologicamente ativo e é metabolizado para formar derivados inativos.

Absorção

Linezolida é rapidamente e extensamente absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas nas 2 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta oral de linezolida (doses orais e intravenosas em estudo cruzado) é completa (aproximadamente 100%). A absorção não é significativamente afetada pelos alimentos e a absorção da suspensão oral é semelhante à obtida com os comprimidos revestidos por película.

Determinou-se que as C_{max} e C_{min} plasmáticas de linezolida (média e [DP]) no estado estacionário, após dose intravenosa de 600 mg, duas vezes ao dia, foram de 15,1 [2,5] mg/l e 3,68 [2,68] mg/l, respetivamente.

Noutro estudo, após administração oral de 600 mg duas vezes ao dia até atingir o estado estacionário, a C_{max} e C_{min} foram determinadas como sendo 21,2 [5,8] mg/l e 6,15 [2,94] mg/l, respetivamente. As condições do estado estacionário são alcançadas no segundo dia de administração.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário é de cerca de 40-50 litros em adultos saudáveis e aproxima-se da água corporal total. A ligação às proteínas plasmática é de cerca de 31% e não depende da concentração.

Foram determinadas as concentrações de linezolida em vários fluidos a partir de um número limitado de indivíduos voluntários em estudos, após doses múltiplas. A proporção de linezolida em saliva e suor em relação ao plasma foi de 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respetivamente. A razão para o fluido de revestimento epitelial e de células alveolares do pulmão foi de 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respetivamente, quando medida na C_{max} em estado estacionário. Num pequeno estudo em indivíduos com derivações ventrículo-peritoneais e meninges essencialmente não inflamadas, a proporção de linezolida no fluido cerebrospinal para o plasma na C_{max} foi de 0,7:1,0 após administração múltipla de linezolida.

Biotransformação

A linezolida é principalmente metabolizado pela oxidação do anel de morfolina, resultando principalmente na formação de dois derivados inativos de ácido carboxílico de anel aberto; o metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) e o metabolito hidroxietil-glicina (PNU-142586). O metabolito hidroxietil-glicina (PNU-142586) é o principal metabolito humano e pensa-se que seja formado por um processo não enzimático. O metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) é menos abundante. Outros metabolitos inativos menores foram também caracterizados.

Eliminação

Em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada, a linezolida em condições de estado estacionário, é excretada principalmente na urina como PNU-142586 (40%), fármaco inicial (30%) e PNU-142300 (10%). Praticamente nenhum fármaco inicial é detetado nas fezes, enquanto aproximadamente 6% e 3% de cada dose aparece como PNU-142586 e PNU-142300, respetivamente. A semivida de eliminação média de linezolida é de cerca de 5-7 horas.

A depuração não renal corresponde aproximadamente a 65% da depuração total de linezolida. Um pequeno grau de não linearidade na depuração foi observado com doses crescentes de linezolida. Este facto parece dever-se à menor depuração renal e não renal com concentrações mais altas de linezolida. No entanto, a diferença na depuração é pequena e não se reflete na semivida de eliminação aparente.

Populações especiais

Insuficiência renal: Após doses únicas de 600 mg, houve um aumento de 7-8 vezes na exposição aos dois metabolitos primários de linezolida no plasma de pacientes com insuficiência renal grave (ou seja, depuração de creatinina <30 ml/min). No entanto, não houve aumento na AUC do medicamento inicial. Embora exista uma remoção dos principais metabolitos de linezolida por hemodiálise, os níveis plasmáticos dos metabolitos após doses únicas de 600 mg foram ainda consideravelmente maiores após a diálise do que os observados em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada.

Em 24 pacientes com insuficiência renal grave, 21 dos quais em hemodiálise regular, as concentrações plasmáticas máximas dos dois principais metabolitos após vários dias de administração foram cerca de 10 vezes superiores às observadas em pacientes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de linezolida não foram afetados. O significado clínico destas observações não foi estabelecido, pois apenas se dispõe de dados de segurança limitados (ver secções 4.2 e 4.4).

Insuficiência hepática: os dados limitados indicam que a farmacocinética de linezolida, PNU-142300 e PNU-142586 não se altera em doentes com insuficiência hepática leve a moderada (ou seja, classe A ou B de Child-Pugh). A farmacocinética da linezolida em doentes com insuficiência hepática grave (ou seja, classe Child-Pugh C) não foi avaliada. Contudo, como a linezolida é metabolizada por um processo não enzimático, não é de esperar que o comprometimento da função hepática altere significativamente o seu metabolismo (ver secções 4.2 e 4.4).

População pediátrica (<18 anos): não existem dados suficientes sobre a segurança e eficácia de linezolida em crianças e adolescentes (<18 anos) e, portanto, não é recomendado o uso de linezolida nessa faixa etária (ver secção 4.2). São necessários estudos adicionais para estabelecer recomendações posológicas seguras e eficazes. Estudos farmacocinéticos indicam que após doses únicas e múltiplas em crianças (1 semana a 12 anos), a depuração de linezolida (com base em kg de peso corporal) foi maior em pacientes pediátricos do que em adultos, mas diminuiu com o aumento da

idade.

Nas crianças de 1 semana a 12 anos, a administração diária de 10 mg/kg de oito em oito horas originou níveis de exposição similares aos alcançados em adultos com 600 mg duas vezes por dia.

Em recém-nascidos com idade até 1 semana, a depuração sistêmica de linezolida (com base em kg de peso corporal) aumenta rapidamente na primeira semana de vida. Portanto, os recém-nascidos tratados diariamente com 10 mg/kg de oito em oito horas terão a maior exposição sistêmica no primeiro dia após o parto. No entanto, não se espera acumulação excessiva com este regime posológico durante a primeira semana de vida, uma vez que a depuração aumenta rapidamente durante esse período.

Em adolescentes (12 a 17 anos), a farmacocinética da linezolida foi semelhante à dos adultos após uma dose de 600 mg. Portanto, os adolescentes com administração de 600 mg de 12 horas em 12 horas diárias terão uma exposição semelhante à observada em adultos a receber a mesma posologia

Em doentes pediátricos com derivações ventrículo-peritoneais que receberam linezolida 10 mg/kg a cada 12 horas ou 8 horas, observaram-se concentrações variáveis de linezolida no líquido cefalorraquidiano (LCR) após administração única ou múltipla de linezolida. As concentrações terapêuticas não foram consistentemente alcançadas ou mantidas no LCR. Portanto, não é recomendado o uso de linezolida para o tratamento empírico de doentes pediátricos com infecções do sistema nervoso central.

Idosos: a farmacocinética da linezolida não é significativamente alterada em doentes idosos com 65 anos ou mais.

Doentes do sexo feminino: as mulheres têm um volume de distribuição ligeiramente menor do que os homens e a depuração média é reduzida em aproximadamente 20% quando corrigida pelo peso corporal. As concentrações plasmáticas são mais elevadas nas mulheres, podendo este facto ser parcialmente atribuído às diferenças de peso corporal. No entanto, uma vez que a semivida média da linezolida não é significativamente diferente nos homens e nas mulheres, não se espera que as concentrações plasmáticas nas mulheres subam substancialmente acima das que se sabe serem bem toleradas e, portanto, não são necessários ajustes de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Linezolida diminuiu a fertilidade e a capacidade reprodutiva de ratos machos para níveis de exposição aproximadamente iguais aos dos humanos. Em animais sexualmente maduros esses efeitos foram reversíveis. No entanto, estes efeitos não foram reversíveis em animais jovens tratados com linezolida durante quase todo o período de maturação sexual. Foram observadas morfologia anormal do esperma em testículos de ratos machos adultos e hipertrofia de células epiteliais e hiperplasia no epidídimo. Linezolida pareceu afetar a maturação dos espermatozoides de rato. A suplementação de testosterona não afetou os efeitos da linezolida sobre a fertilidade. Não foi observada hipertrofia epididimal em cães tratados durante um mês, apesar de serem aparentes as alterações no pesos da próstata, dos testículos e do epidídimo.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e ratinhos não mostraram evidência de efeito teratogênico em níveis de exposição 4 vezes superiores ou equivalentes, respetivamente, aos esperados em humanos. As mesmas concentrações de linezolida causaram toxicidade materna em ratinhos e foram relacionadas com o aumento da morte de embriões, incluindo perda total da ninhada, diminuição do peso corporal do feto e exacerbação da predisposição genética normal para alterações do esterno nesta estirpe de ratinhos. Em ratos observou-se uma toxicidade materna ligeira em níveis de exposição inferiores às exposições clínicas. Observou-se toxicidade fetal ligeira, manifestada como diminuição do peso corporal fetal, ossificação reduzida da esternebra, redução da sobrevivência das crias e atrasos ligeiros da maturação.

Após acasalamento, estas mesmas crias mostraram evidências de um aumento reversível da perda na pré-implantação relacionada com a dose com uma diminuição correspondente da fertilidade. Em coelhos, a redução do peso corporal fetal ocorreu apenas na presença de toxicidade materna (sinais clínicos, redução do aumento do peso corporal e consumo de alimentos) em baixos níveis de exposição 0,06 vezes em comparação com a exposição humana esperada baseada nas AUCs. Sabe-se que a espécie é sensível aos efeitos dos antibióticos.

A linezolida e seus metabolitos são excretados no leite de ratos fêmeas e as concentrações observadas foram superiores às do plasma materno.

Linezolida provocou mielossupressão reversível em ratos e cães.

Em ratos que receberam linezolida por via oral durante 6 meses, observou-se a degeneração não reversível mínima e ligeira dos axónios dos nervos ciáticos com 80 mg/kg/dia; a degeneração mínima do nervo ciático também foi observada num macho com este nível de dose numa necropsia interina aos 3 meses. Foi realizada avaliação morfológica aprofundada dos tecidos fixados por perfusão para investigar evidências de degeneração do nervo ótico. A degeneração do nervo ótico mínima a moderado foi evidente em 2 dos 3 ratos macho após 6 meses de administração, mas a relação direta com o fármaco não foi conclusiva devido à natureza aguda do achado e à sua distribuição assimétrica. A degeneração do nervo ótico observada foi microscopicamente comparável com a degeneração unilateral espontânea do nervo ótico relatada em ratos envelhecidos e pode ser uma exacerbação de uma alteração comum pré-existente.

Os dados pré-clínicos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não revelaram riscos especiais para os seres humanos além dos abordados em outras secções deste Resumo das Características do Medicamento. Não se realizaram estudos de carcinogenicidade/oncogenicidade, tendo em conta a curta duração do período de administração e a ausência de genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glucose mono-hidratada
Citrato de sódio (E331)
Ácido cítrico (E330)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E524)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E507)
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Os aditivos não devem ser introduzidos nesta solução. Se a linezolida for administrada concomitantemente com outros fármacos, cada um deve ser administrado separadamente de acordo com respetivas instruções de utilização. Da mesma forma, se o mesmo sistema de perfusão intravenoso for utilizado para a administração sequencial de vários medicamentos, o sistema deverá ser lavado antes e após a administração de linezolida com uma solução para perfusão compatível (ver secção 6.6).

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

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura: 24 meses.

Após a abertura: do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precaução especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem (invólucro e cartonagem) até à utilização para proteger da luz.

Para as condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O saco para perfusão de poliolefino de 300 ml (livre de PVC) contendo uma porta de

ligação e uma porta de medicação extra é embalado num invólucro de alumínio. Cada caixa contém 5 ou 30 sacos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para utilização única. Remova o invólucro apenas quando estiver pronto para a utilização e em seguida verifique se há pequenas fugas apertando firmemente o saco. Se o saco tiver fugas não utilizar, pois a esterilidade pode ser comprometida. A solução deve ser inspecionada visualmente antes da utilização e apenas soluções límpidas, sem partículas devem ser usadas. Não utilize estes sacos em sistemas de perfusão em série. A solução não utilizada deve ser descartada. Não existem requisitos especiais de eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Não volte a utilizar sacos parcialmente usados.

A solução Linezolid Baxter para perfusão 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).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Claris Lifesciences (UK) Limited
Crewe Hall, Crewe,
Cheshire, CW1 6UL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO