



**ZYVOX®**  
(linezolida)

**LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.**

**COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

**600 mg**



**ZYVOX®**  
**linezolida**

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**Nome comercial:** Zyvox®

**Nome genérico:** linezolida

**APRESENTAÇÕES**

Zyvox® comprimido revestido de 600 mg em embalagens contendo 10 comprimidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

**USO ADULTO**

**USO PEDIÁTRICO** (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Zyvox® 600 mg contém o equivalente a 600 mg de linezolida.

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, Opadry® branco, cera de carnaúba e Opacode red (impressão).



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### ADULTOS

**Infecções enterocócicas resistentes à vancomicina:** pacientes adultos com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada ou suspeita foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego comparando uma dose alta de Zyvox® (600 mg) com uma dose baixa de Zyvox® (200 mg) dadas a cada 12 horas (q12h) por via intravenosa (IV) ou oral durante 7 a 28 dias. As taxas de cura para a população ITT com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada no *baseline* são apresentadas na Tabela 1 por origem de infecção. A taxa de cura foi maior no braço de dose alta do que no braço de dose baixa, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa .

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Um estudo separado forneceu conhecimento adicional com o uso de Zyvox® no tratamento de infecções devido ao *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Este foi um estudo randomizado, aberto, em pacientes adultos hospitalizados com infecção devido a MRSA documentada ou suspeita.

Um grupo de pacientes recebeu injeção com 600 mg q12h de Zyvox® IV seguida por comprimidos com 600 mg q12h de Zyvox®. O outro grupo de pacientes recebeu 1 g q12h de vancomicina IV. Ambos os grupos foram tratados durante 7 a 28 dias e puderam receber aztreonam ou gentamicina concomitante se clinicamente indicado. As taxas de cura em pacientes microbiologicamente avaliáveis com infecção devido ao MRSA na pele ou na estrutura dérmica foram de 26/33 (79%) para pacientes tratados com linezolida e de 24/33 (73%) para pacientes tratados com vancomicina.

## PACIENTES PEDIÁTRICOS

**Infecções devido a organismos gram-positivos:** um estudo sobre segurança e eficácia forneceu conhecimento sobre o uso de Zyvox® em pacientes pediátricos para o tratamento de pneumonia nosocomial, infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica, bacteremia relacionada ao cateter, bacteremia de origem não identificada e outras infecções devido patógenos bacterianos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente e suscetível à meticilina e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Os pacientes pediátricos recém-nascidos a 11 anos de idade com infecções causadas por organismos Gram-positivos documentadas ou suspeitas foram inscritos em um estudo randomizado, aberto, comparador-controlado. Um grupo de pacientes recebeu injeção com 10 mg/kg de Zyvox® IV a cada 8 horas (q8h) seguida por Zyvox® para 10 mg/kg q8h de Suspensão Oral. Um segundo grupo recebeu 10 a 15 mg/kg de vancomicina IV a cada 6 a 24 horas, dependendo da idade e do clearance renal. Pacientes que tinham infecções VRE confirmadas foram colocados em um



terceiro braço do estudo e receberam 10 mg/kg q8h de Zyvox® IV e/ou oralmente. Todos os pacientes foram tratados durante um total de 10 a 28 dias e puderam receber antibióticos Gram-negativos concomitantes se clinicamente indicado. Na população com intenção de tratar (ITT), havia 206 pacientes randomizados para linezolida e 102 pacientes randomizados para vancomicina. Cento e dezessete (57%) pacientes tratados com linezolida e 55 (54%) tratados com vancomicina eram clinicamente avaliáveis. As taxas de cura em pacientes ITT foram de 81% em pacientes randomizados para linezolida e de 83% em pacientes randomizados para vancomicina (Intervalo de Confiança de 95% da diferença do tratamento; -13%, 8%). As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 91% em pacientes tratados com linezolida e de 91% em pacientes tratados com vancomicina (IC de 95%; -11%, 11%). Os pacientes com intenção de tratar modificada (MITT) incluíam pacientes ITT que, nos valores basais, tiveram um elemento patológico Gram-positivo isolado no local da infecção ou no sangue. As taxas de cura em pacientes MITT foram de 80% em pacientes randomizados para linezolida e de 90% em pacientes randomizados para vancomicina (IC de 95%; -23%, 3%). As taxas de cura para pacientes ITT, MITT e clinicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 4.

Após o estudo ter sido completado, 13 pacientes adicionais que variavam de 4 dias a 16 anos de idade foram inscritos em uma extensão aberta do braço VRE do estudo. A Tabela 5 fornece as taxas de cura clínica por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis incluindo pacientes microbiologicamente avaliáveis com *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina na extensão deste estudo.

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

População	ITT		MITT*		Clinicamente Avaliáveis	
	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)
Qualquer diagnóstico	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
Bacteremia de Origem Não Identificada	22/29 (76)	11/16 (69)	8/12 (67)	7/8 (88)	14/17 (82)	7/9 (78)
Bacteremia relacionada ao cateter	30/41 (73)	8/12 (67)	25/35 (71)	7/10 (70)	21/25 (84)	7/9 (78)
Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
Pneumonia nosocomial	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
Outras infecções	24/26 (92)	8/9 (89)	11/12 (92)	4/4 (100)	18/19 (95)	4/4 (100)

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

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

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

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

**ESTUDO CLÍNICO DE INFECÇÕES GRAM-POSITIVAS DA CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS AO CATETER** - Um estudo clínico, aberto, randomizado, foi conduzido em pacientes adultos com infecções sistêmicas relacionadas ao cateter causadas por patógenos Gram-positivos comparando linezolida (600 mg a cada 12 horas IV/oral) com vancomicina 1 g IV a cada 12 horas ou oxacilina 2 g IV a cada 6 horas/dicloxacilina 500 mg por via oral, a cada 6 horas com duração do tratamento de 7 a 28 dias. A taxa de mortalidade neste estudo foi 78/363 (21,5%) e 58/363 (16,0%) para a linezolida e o comparador, respectivamente. Com base nesses resultados de regressão logística, a razão estimada é de 1,426 [IC 95% 0,970,



2,098]. Como a causalidade não foi estabelecida, o desequilíbrio observado ocorreu principalmente em pacientes tratados com linezolida que apresentavam no pré-tratamento patógenos Gram-negativos, mistura de patógenos Gram-negativos e Gram-positivos, ou nenhum patógeno. Pacientes randomizados para linezolida que tinham somente uma infecção Gram-positiva no pré-tratamento, incluindo o subgrupo de pacientes com bactérias Gram-positivas apresentaram uma taxa de sobrevida similar ao comparador.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

Categoria
ORGANISMOS SUSCETÍVEIS (inclusive os resistentes à oxacilina e aos glicopeptídeos)
1) Microrganismos Gram-positivos aeróbios
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Staphylococci coagulase negativa
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococci do grupo C
Streptococci do grupo G
2) Microrganismos Gram-positivos anaeróbios
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Peptostreptococcus species</i>
MICRORGANISMOS RESISTENTES
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria species</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas species</i>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS** - 1) Absorção: a linezolida é absorvida rápida e extensivamente após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração e a biodisponibilidade oral absoluta (equivalência dos níveis séricos atingidos com as doses oral e intravenosa) é completa (aproximadamente 100%). A absorção a partir da suspensão oral é semelhante a obtida com os comprimidos revestidos e não é afetada significativamente por alimentos. A Cmáx e Cmín (média e desvio padrão) da linezolida plasmática no estado de equilíbrio foram determinadas em 15,1 (2,5) mg/L e 3,68 (2,68) mg/L, respectivamente, após administrações intravenosas de 600 mg, a cada 12 horas. Em outro estudo com dose oral de 600 mg a cada 12 horas, a Cmáx e Cmín foram determinadas em 21,2 (5,8) mg/L e 6,15 (2,94) mg/L, respectivamente, no estado de equilíbrio. As condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no segundo dia de tratamento. 2) Distribuição: o volume de distribuição no estado de equilíbrio é, em média, de 40 a 50 litros em adultos saudáveis e aproxima-se do volume de água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 31% e não é dependente da concentração plasmática. As concentrações da linezolida foram determinadas em vários fluidos em estudos com número limitado de voluntários após a administração de doses múltiplas. As razões da linezolida na saliva e no suor em relação ao plasma foram 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respectivamente. As mesmas razões para a secreção líquida de revestimento epitelial e para as células alveolares do pulmão, quando medidas na concentração máxima em estado de equilíbrio dinâmico, foram 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respectivamente. Informações sobre a farmacocinética em pacientes pediátricos com derivação ventrículo-peritoneal mostraram concentrações variáveis de linezolida no fluido cerebrospinal após doses únicas e múltiplas de linezolida. As concentrações terapêuticas não foram alcançadas ou mantidas no fluido cerebrospinal. Portanto, o uso da linezolida para tratamento empírico de pacientes pediátricos com infecções do sistema nervoso não é recomendado. 3) Metabolismo: a oxidação metabólica do anel de morfolina resulta principalmente em dois derivados inativos do ácido carboxílico de anel aberto. O metabólito de ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) é menos abundante. O metabólito de hidroxietilglicina (PNU-142586) é o metabólito humano predominante e se forma por um processo não enzimático. Foram caracterizados outros metabólitos inativos em menor proporção. 4) Eliminação: em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada, a linezolida é excretada na urina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) e como PNU-142300 (10%), no estado de equilíbrio. Nenhuma concentração do fármaco inalterado é encontrada nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são excretados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A meia-vida de eliminação é, em média, de cinco a sete horas. A depuração não renal responde por cerca de 65% da depuração total da linezolida. Observa-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com o aumento das doses de linezolida. Isso parece ser devido à depuração renal e não renal menores na presença de concentrações mais elevadas de linezolida. Entretanto, a diferença na depuração é pequena e, aparentemente, não se reflete na meia-vida de eliminação.

**POPULAÇÕES ESPECIAIS** - A Cmáx e o volume de distribuição (Vss) da linezolida são similares independente da idade nos pacientes pediátricos. Porém, a depuração da linezolida varia em função da idade. Com exceção dos neonatos pré-termo menores que uma semana de idade, a depuração é mais rápida em grupos de pacientes mais jovens, entre 1 semana e 11 anos de idade, resultando numa área sob a curva (AUC) e meia-



-vida menores que em adultos. A depuração da linezolida diminui gradativamente com o aumento da idade dos pacientes pediátricos e em pacientes adolescentes o valor médio da depuração se aproxima do observado na população adulta.

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

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

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

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

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

**DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS** - A fertilidade e reprodução de ratos machos em níveis de exposição aproximadamente iguais aos valores esperados em humanos foram reduzidas pela linezolida, em animais sexualmente maduros, estes efeitos foram reversíveis. Os efeitos reversíveis sobre a fertilidade foram mediados por alterações na espermatogênese. Os espermatozoides afetados continham mitocôndrias formadas e orientadas de forma anormal e não eram viáveis. A presença de esperma anormal no epidídimos foi acompanhada por hipertrofia epitelial e hiperplasia. Não foi observado hipertrofia epididimal em cães tratados por 1 mês, embora as alterações de testículos, epidídimos e peso da próstata tenham sido aparentes. Uma leve diminuição da fertilidade após tratamento oral foi apresentada por ratos adultos sexualmente maduros assim como ratos jovens, que receberam tratamento durante o período de desenvolvimento sexual (50 mg/kg/dia do dia 7 ao 36 pós-natal e 100 mg/kg/dia do dia 37 ao 55), com níveis de exposição de até 1,7 vez a média da AUC em pacientes pediátricos de 3 meses a 11 anos. A diminuição da fertilidade não foi observada após tratamento *in utero* de curto prazo durante o inicio do período neonatal (dia 6 da gestação até dia 5 pós-natal), exposição neonatal (dia 5 a 21 pós-natal), ou exposição juvenil (dia 22 a 35 pós-natal). Foram observadas reduções reversíveis na motilidade e morfologia dos espermatozoides em ratos após tratamento durante os dias 22 a 35 pós-natal. Os estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos e ratos não apresentaram evidências de efeito teratogênico



para níveis de exposição até 4 vezes aos utilizados em humanos. Entretanto, as mesmas concentrações de linezolida causaram toxicidade materna em camundongos e foram observados aumento na mortalidade de embriões, incluindo perda total da prole, pesos corporais fetais reduzidos e exacerbação da predisposição genética normal a variações esternais na cepa de camundongo. Em ratos, foi observada leve toxicidade materna em doses menores do que as exposições clínicas esperadas. Do mesmo modo, também foi determinada toxicidade fetal leve manifestada como pesos corporais fetais reduzidos, ossificação reduzida das esternébras, sobrevida reduzida da prole e retardos leves da maturação. Quando do acasalamento, esses mesmos filhotes apresentaram evidências de aumento da perda na fase de pré-implantação com correspondente diminuição de fertilidade, e esse achado foi relacionado com a dose e reversível após interrupção. A linezolida e seus metabólitos são excretados no leite de ratas lactantes e as concentrações observadas foram maiores do que no plasma materno. A linezolida não foi teratogênica em coelhos quando administrada a cada 12 horas com dose oral total de até 15 mg/kg/dia (0,06 vezes a exposição clínica, baseado na AUC). A toxicidade materna (sinais clínicos, redução do ganho de peso corpóreo e consumo de alimento) ocorreu a 5 e 15 mg/kg/dia, e redução de peso corpóreo fetal ocorreu a 15 mg/kg/dia. A exposição a linezolida foi menor devido a sensibilidade característica dos coelhos aos antibióticos. A linezolida produziu mielossupressão reversível em ratos e cães adultos e jovens. Em ratos recebendo 80 mg/kg/dia de linezolida oralmente por 6 meses foi observado degeneração axonal mínima a leve, não reversível, do nervo ciático. Também foi observada degeneração mínima do nervo ciático em 1 macho nesta mesma dose após 3 meses em necropsia interina. A avaliação morfológica dos tecidos fixados por perfusão foi conduzida para investigar a evidencia de degeneração do nervo óptico. Foi evidenciado degeneração do nervo óptico (mínima a moderada) em 2 ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia de linezolida por 6 meses, mas a relação direta com o medicamento foi equivocada devido a natureza precisa do achado e sua distribuição assimétrica. A degeneração do nervo foi comparável microscopicamente a relatos espontâneos de degeneração unilateral do nervo óptico em ratos “ídosos” e pode ser uma exacerbação de uma alteração de fundo comum.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Zyvox® é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Zyvox® também é contraindicado a pacientes que estejam utilizando qualquer medicamento que seja um inibidor das monoaminoxidases A ou B (ex.: fenelzina, isocarboxazida) ou até duas semanas de uso de qualquer um destes medicamentos. A menos que os pacientes sejam monitorados quanto a um potencial aumento da pressão sanguínea, Zyvox® não deve ser administrado em pacientes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, tireotoxicose e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de ação direta ou indireta (ex.: pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (ex.: dopamina, dobutamina) (vide item 6. Interações Medicamentosas). Zyvox® não deve ser administrado em pacientes com síndrome do carcinóide e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes medicamentos: inibidores de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor de serotonina 5-HT1 (triptanos), meperidina ou buspirona (vide item 6. Interações Medicamentosas), a menos que os sinais e/ou sintomas da síndrome serotoninérgica sejam cuidadosamente observados nos pacientes.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**GERAIS** - Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo linezolida, que pode ser dependente da duração da terapia com linezolida. Deve-se considerar a monitoração com hemograma completo de pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preexistente, que receberem, concomitantemente, medicações que possam diminuir os níveis de hemoglobina, a contagem ou a função das plaquetas ou que receberem linezolida por mais de 2 semanas. Relatou-se a ocorrência de colite pseudomembranosa, de grau leve a risco de morte, com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a linezolida. Por essa razão, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo linezolida, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*. A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem requerer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário uma



vez que houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. O uso dos antibióticos pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas. Neuropatia periférica e óptica foram relatadas em pacientes tratados com Zyvox®, principalmente os tratados por mais tempo do que o máximo recomendado (28 dias). Nos casos de neuropatia óptica que progrediram para perda de visão os pacientes foram tratados por períodos prolongados, acima da duração máxima recomendada. Caso surjam sintomas de insuficiência visual, como alterações na acuidade visual, visão de cores, visão embaçada ou defeito no campo visual, é recomendada uma avaliação oftálmica imediata. A função visual deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo Zyvox® por períodos prolongados (3 meses ou mais) e em todos os pacientes que relatarem novos sintomas visuais relacionados a duração do tratamento com linezolida. Caso ocorra neuropatia óptica ou periférica a continuidade do tratamento com Zyvox® deve ser considerada em relação aos riscos potenciais e os benefícios obtidos pelo processo terapêutico. Acidose láctica foi relatada com o uso de Zyvox®. Pacientes que apresentaram náusea ou vômito recorrente, acidose não explicada ou baixo nível de bicarbonato durante o tratamento com Zyvox® devem receber atenção médica imediata. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da linezolida quando administrada durante períodos superiores a 28 dias. Houve raros relatos de convulsões em pacientes tratados com linezolida. Na maioria dos casos, já havia um histórico ou fatores de risco de convulsões. Ocorreram relatos espontâneos de Síndrome serotoninérgica com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como, inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS). No caso em que a administração concomitante de agentes serotoninérgicos e Zyvox® é clinicamente apropriada, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da Síndrome serotoninérgica, tais como, disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordenação. Se estes sinais ou sintomas ocorrerem deve-se considerar a descontinuação de um ou ambos os medicamentos. Se o agente serotoninérgico é interrompido deve-se observar os sintomas da suspensão. Em voluntários sadios, a coadministração de rifampicina com linezolida resultou em uma diminuição de 21% do Cmáx e de 32% da AUC da linezolida (vide item 6. Interações Medicamentosas). O significado clínico desta interação é desconhecido. Zyvox® não tem atividade clínica contra patógenos Gram-negativos e não é indicado para o tratamento de infecções Gram-negativas. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. Zyvox® deve ser usado com cuidado especial em pacientes com alto risco de morte por infecções sistêmicas, tais como aquelas infecções relacionadas aos cateteres venosos centrais nas unidades de terapia intensiva. Zyvox® não está aprovado para o tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter.

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

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

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

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



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A linezolida não é metabolizada de modo detectável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não induz nem inibe as atividades das isoformas de CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por essa razão, não são esperadas interações medicamentosas induzidas por CYP-450 com a linezolida. Fármacos como a varfarina e a fenitoína, que são substratos de CYP2C9, podem ser administrados com a linezolida, sem alterações no esquema posológico. Zyvox® é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoaminoxidase (MAO). Portanto, alguns pacientes recebendo Zyvox® podem apresentar aumento leve e reversível da resposta pressórica induzida pela pseudoefedrina ou fenilpropanolamina. As doses iniciais de fármacos adrenérgicos, como a dopamina ou agonistas da dopamina, devem ser reduzidas e ajustadas para se alcançar a resposta desejada. Relatos espontâneos muito raros de Síndrome serotoninérgica foram relatados com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos (vide item 5. Advertências e Precauções). Antibióticos: não foram observadas interações nos estudos de farmacocinética com o aztreonam ou a gentamicina. O efeito da rifampicina na farmacocinética da linezolida foi estudado em dezenas voluntários sadios, adultos e do sexo masculino recebendo linezolida 600 mg duas vezes ao dia por 2,5 dias com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia por 8 dias. A rifampina diminuiu em média o Cmáx e a AUC da linezolida em 21% [IC 90%, 15, 27] e 32% [IC 90%, 27, 37] respectivamente. O mecanismo desta interação e seu significado clínico são desconhecidos (vide item 5. Advertências e Precauções).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zyvox® comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas: comprimidos brancos a quase brancos.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zyvox® comprimidos revestidos pode ser utilizado tanto como tratamento inicial quanto para a substituição ou continuidade de outros tratamentos em infecções bacterianas (vide item 1. Indicações). Os pacientes que iniciam o tratamento com a formulação parenteral podem passar a receber a formulação oral, quando clinicamente indicado. Nessas circunstâncias, não é necessário ajuste posológico, visto que a linezolida possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%. Os comprimidos revestidos podem ser administrados com ou sem alimentos. A dose recomendada de linezolida deve ser administrada por via oral duas vezes ao dia para pacientes adultos e três vezes ao dia na faixa etária pediátrica.

### DURAÇÃO E DOSAGENS RECOMENDADAS

Infecções*	Dosagens e Vias de Administração		Duração recomendada de tratamento
	Pacientes pediátricos† (do nascimento até 11 anos de idade)	Adultos e Adolescentes (com 12 anos de idade ou acima)	
Infecções complicadas de pele e tecidos moles	10 mg/kg oral a cada 8 horas	600 mg oral a cada 12 horas	10 -14 dias consecutivos
Pneumonia adquirida na comunidade, incluindo bactеремia concomitante			
Pneumonia hospitalar			
Infecções enterocócicas resistentes a vancomicina, incluindo bactеремia concomitante	10 mg/kg oral a cada 8 horas	600 mg oral a cada 12 horas	14-28 dias consecutivos
Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	< 5 anos: 10 mg/kg oral a cada 8 horas 5-11 anos: 10 mg/kg	600 mg oral a cada 12 horas	10 -14 dias consecutivos



oral a cada 12 horas		
----------------------	--	--

\* de acordo com os patógenos designados.

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

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

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico (vide item 3. Características Farmacológicas).

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

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

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos: as reações adversas consideradas relacionadas ao medicamento em estudos clínicos controlados com incidência  $\geq 1\%$  (comum) e  $< 1\%$  (incomum) foram:

	Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	Todas as outras indicações
Gastrintestinal	ADULTOS - Comum: diarreia e náusea. Incomum: vômito. PEDIÁTRICOS - Comum: dor, cãibras e distensão abdominal, diarreia, náusea e vômito.	ADULTOS - Comum: diarreia, náusea e vômito. PEDIÁTRICOS - Comum: diarreia, náusea, vômito e sangramento gastrintestinal. Incomum: dor, cãibras e distensão abdominal.
Infecções	ADULTOS - Comum: monilíase vaginal. Incomum: monilíase oral.	ADULTOS - Comum: monilíase vaginal e monilíase oral. PEDIÁTRICOS - Incomum: monilíase oral.
Laboratoriais	ADULTOS - testes hematológicos e hepáticos anormais. PEDIÁTRICOS - testes hematológicos e hepáticos anormais.	ADULTOS - testes hematológicos e hepáticos anormais. PEDIÁTRICOS - testes hematológicos e hepáticos anormais.
Metabólico e nutricional		PEDIÁTRICOS - Comum: hipocalêmia.
Respiratório	PEDIÁTRICOS - Comum: faringite e tosse.	PEDIÁTRICOS - Comum: apneia, dispneia e pneumonia. Incomum: tosse e faringite.
Sistema Nervoso	ADULTOS - Comum: alteração do paladar, cefaleia e tontura. PEDIÁTRICOS - Comum: cefaleia e febre.	ADULTOS - Comum: cefaleia. Incomum: alteração do paladar e tontura. PEDIÁTRICOS - Comum: febre. Incomum: cefaleia.



**Pós-comercialização:** Sangue e sistema linfático: anemia reversível, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia; Ocular: neuropatia óptica, algumas vezes progredindo para perda de visão, foi relatada em pacientes tratados com linezolida. Estes relatos foram principalmente em pacientes tratados por períodos mais longos do que a duração máxima recomendada de 28 dias (vide item 5. Advertências e Precauções); Imunológico: anafilaxia; Endócrino: acidose láctica (vide item 5. Advertências e Precauções); Nervoso: neuropatia periférica, convulsões (vide item 5. Advertências e Precauções); Pele: *rash*, angioedema, raros relatos de alterações cutâneas bolhosas, tais como aqueles descritos como síndrome de Stevens-Johnson; Gastrintestinal: descoloração da língua e descoloração superficial dos dentes foram relatadas raramente com o uso de linezolida. A descoloração foi removida com limpeza dental profissional (descamação manual) nos casos com desfecho conhecido.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### **10. SUPERDOSE**

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

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



**III – DIZERES LEGAIS:**

MS - 1.0216.0177

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Fabricado e embalado por:**

Neolpharma, Inc.

Caguas – Porto Rico

**Registrado e importado por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69



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

ZYVCOR\_03





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Número de expediente que alterou a bula	Nome do assunto relacionado	Data da notificação ou da petição	Data de aprovação, se aplicável	Nome dos itens da bula que foram alterados
418639/13-7	MEDICAMENTO NOVO - Alteração nos cuidados de conservação	24/5/2013	02/Dez/2013	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: - item: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?  III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: - item: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
0821248/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30-set-2013	NA	IV – DIZERES LEGAIS
0278984/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12-abr-2013	NA	Versão inicial

NA – não aplicável



**ZYVOX®**  
(linezolida)

**LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.**

**SOLUÇÃO PARA INFUSÃO**

**2 mg/mL**



**ZYVOX®**  
**linezolida**

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**Nome comercial:** Zyvox®

**Nome genérico:** linezolida

**APRESENTAÇÕES**

Zyvox® solução para infusão 2 mg/mL em embalagens contendo 10 bolsas de 300 mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR INFUSÃO INTRAVENOSA**

**USO ADULTO**

**USO PEDIÁTRICO** (vide item 8. Posologia e Modo de Usar)

**SISTEMA FECHADO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL de Zyvox® solução para infusão contém o equivalente a 2 mg de linezolida.

Excipientes: citrato de sódio diidratado, ácido cítrico anidro, glicose monoidratada, hidróxido de sódio<sup>a</sup>, ácido clorídrico<sup>a</sup> e água para injetáveis.

a = para ajuste de pH



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### ADULTOS

Infecções enterocócicas resistentes à vancomicina: pacientes adultos com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada ou suspeita foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego comparando uma dose alta de Zyvox® (600 mg) com uma dose baixa de Zyvox® (200 mg) dadas a cada 12 horas (q12h) por via intravenosa (IV) ou oral durante 7 a 28 dias. As taxas de cura para a população ITT com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada no *baseline* são apresentadas na Tabela 1 por origem de infecção. A taxa de cura foi maior no braço de dose alta do que no braço de dose baixa, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

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

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

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

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

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

Patógeno	Curado	
	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)



<i>Staphylococcus aureus</i>	23/38 (61)	14/23 (61)
<i>S. aureus</i> resistente à meticilina	13/22 (59)	7/10 (70)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/9 (100)	9/10 (90)

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

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

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

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

#### PACIENTES PEDIÁTRICOS

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



linezolida e de 90% em pacientes randomizados para vancomicina (IC de 95%; -23%, 3%). As taxas de cura para pacientes ITT, MITT e clinicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 4. Após o estudo ter sido completado, 13 pacientes adicionais que variavam de 4 dias a 16 anos de idade foram inscritos em uma extensão aberta do braço VRE do estudo. A Tabela 5 fornece as taxas de cura clínica por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis, incluindo pacientes microbiologicamente avaliáveis com *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina na extensão deste estudo.

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

População	ITT		MITT*		Clinicamente Avaliáveis	
	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)	Zyvox® n/N (%)	vancomicina n/N (%)
Qualquer diagnóstico	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
Bacteremia de Origem Não Identificada	22/29 (76)	11/16 (69)	8/12 (67)	7/8 (88)	14/17 (82)	7/9 (78)
Bacteremia relacionada ao cateter	30/41 (73)	8/12 (67)	25/35 (71)	7/10 (70)	21/25 (84)	7/9 (78)
Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
Pneumonia nosocomial	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
Outras infecções	24/26 (92)	8/9 (89)	11/12 (92)	4/4 (100)	18/19 (95)	4/4 (100)

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

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

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

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

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

Categoria



ORGANISMOS SUSCETÍVEIS (inclusive os resistentes à oxacilina e aos glicopeptídeos)

1) Microrganismos Gram-positivos aeróbios

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus*\*

Staphylococci coagulase negativa

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

Streptococci do grupo C

Streptococci do grupo G

2) Microrganismos Gram-positivos anaeróbios

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus anaerobius*

*Peptostreptococcus species*

MICRORGANISMOS RESISTENTES

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria species*

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas species*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS – 1) Absorção: a linezolida é absorvida rápida e extensivamente após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração e a biodisponibilidade oral absoluta (equivalência dos níveis séricos atingidos com as doses oral e intravenosa) é completa (aproximadamente 100%). A absorção a partir da suspensão oral é semelhante a obtida com os comprimidos revestidos e não é afetada significativamente por alimentos. A Cmáx e Cmín (média e desvio padrão) da linezolida plasmática no estado de equilíbrio foram determinadas em 15,1 (2,5) mg/L e 3,68



(2,68) mg/L, respectivamente, após administrações intravenosas de 600 mg, a cada 12 horas. Em outro estudo com dose oral de 600 mg a cada 12 horas, a Cmáx e Cmín foram determinadas em 21,2 (5,8) mg/L e 6,15 (2,94) mg/L, respectivamente, no estado de equilíbrio. As condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no segundo dia de tratamento. 2) Distribuição: o volume de distribuição no estado de equilíbrio é, em média, de 40 a 50 litros em adultos saudáveis e aproxima-se do volume de água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 31% e não é dependente da concentração plasmática. As concentrações da linezolida foram determinadas em vários fluidos em estudos com número limitado de voluntários após a administração de doses múltiplas. As razões da linezolida na saliva e no suor em relação ao plasma foram 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respectivamente. As mesmas razões para a secreção líquida de revestimento epitelial e para as células alveolares do pulmão, quando medidas na concentração máxima em estado de equilíbrio dinâmico, foram 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respectivamente. Informações sobre a farmacocinética em pacientes pediátricos com derivação ventrículo-peritoneal mostraram concentrações variáveis de linezolida no fluido cerebrospinal após dose únicas e múltiplas de linezolida. As concentrações terapêuticas não foram alcançadas ou mantidas no fluido cerebrospinal. Portanto, o uso da linezolida para tratamento empírico de pacientes pediátricos com infecções do sistema nervoso não é recomendado. 3) Metabolismo: a oxidação metabólica do anel de morfolina resulta principalmente em dois derivados inativos do ácido carboxílico de anel aberto. O metabólito de ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) é menos abundante. O metabólito de hidroxietilglicina (PNU-142586) é o metabólito humano predominante e se forma por um processo não enzimático. Foram caracterizados outros metabólitos inativos em menor proporção. 4) Eliminação: em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada, a linezolida é excretada na urina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) e como PNU-142300 (10%), no estado de equilíbrio. Nenhuma concentração do fármaco inalterado é encontrada nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são excretados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A meia-vida de eliminação é, em média, de cinco a sete horas. A depuração não renal responde por cerca de 65% da depuração total da linezolida. Observa-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com o aumento das doses de linezolida. Isso parece ser devido à depuração renal e não renal menores na presença de concentrações mais elevadas de linezolida. Entretanto, a diferença na depuração é pequena e, aparentemente, não se reflete na meia-vida de eliminação.

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

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

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

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

**PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL** - Após dose única de 600 mg, houve um aumento de 7 a 8 vezes na exposição aos 2 principais metabólitos da linezolida no plasma de pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.: depuração de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, não houve aumento na AUC do fármaco inalterado.



Embora haja remoção dos principais metabólitos da linezolida por hemodiálise, os níveis plasmáticos dos metabólitos após dose única de 600 mg foram consideravelmente mais altos após diálise do que aqueles observados em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada. Em 24 pacientes com insuficiência renal grave, 21 destes estavam sob hemodiálise regular, picos de concentrações plasmáticas dos 2 principais metabólitos após vários dias de tratamento foi cerca de 10 vezes as concentrações observadas em pacientes com função renal normal. Nível de pico plasmático da linezolida não foi afetado. O significado clínico destes achados não foi estabelecido, assim como o limite de segurança (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, pois a depuração renal é independente da depuração de creatinina. Observou-se, contudo, que aproximadamente 30% do nível sérico é removido durante uma sessão de hemodiálise. Assim, a linezolida deve ser administrada preferencialmente após a diálise.

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

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



espontâneos de degeneração unilateral do nervo óptico em ratos “idosos” e pode ser uma exacerbação de uma alteração de fundo comum.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Zyvox® é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Zyvox® também é contraindicado a pacientes que estejam utilizando qualquer medicamento que seja um inibidor das monoaminoxidases A ou B (ex.: fenelzina, isocarboxazida) ou até duas semanas de uso de qualquer um destes medicamentos. A menos que os pacientes sejam monitorados quanto a um potencial aumento da pressão sanguínea, Zyvox® não deve ser administrado em pacientes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, tireotoxicose e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de ação direta ou indireta (ex.: pseudoefedrina, fenilpropanolamina), agentes vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (ex.: dopamina, dobutamina) (vide item 6. Interações Medicamentosas). Zyvox® não deve ser administrado em pacientes com síndrome do carcinóide e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes medicamentos: inibidores de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor de serotonina 5-HT1 (triptanos), meperidina ou buspirona (vide item 6. Interações Medicamentosas), a menos que os sinais e/ou sintomas da síndrome serotoninérgica sejam cuidadosamente observados nos pacientes.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**GERAIS** - Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo linezolida, que pode ser dependente da duração da terapia com linezolida. Deve-se considerar o monitoramento com hemograma completo de pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preexistente, que receberem, concomitantemente, medicações que possam diminuir os níveis de hemoglobina, a contagem ou a função das plaquetas ou que receberem linezolida por mais de 2 semanas. Relatou-se a ocorrência de colite pseudomembranosa, de grau leve a risco de morte, com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a linezolida. Por essa razão, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo linezolida, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*. A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem requerer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário uma vez que houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. O uso dos antibióticos pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas. Neuropatia periférica e óptica foram relatadas em pacientes tratados com Zyvox®, principalmente os tratados por mais tempo do que o máximo recomendado (28 dias). Nos casos de neuropatia óptica que progrediram para perda de visão os pacientes foram tratados por períodos prolongados, acima da duração máxima recomendada. Caso surjam sintomas de insuficiência visual, como alterações na acuidade visual, visão de cores, visão embaçada ou defeito no campo visual, é recomendada uma avaliação oftalmica imediata. A função visual deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo Zyvox® por períodos prolongados (3 meses ou mais) e em todos os pacientes que relatarem novos sintomas visuais relacionados a duração do tratamento com linezolida. Caso ocorra neuropatia óptica ou periférica a continuidade do tratamento com Zyvox® deve ser considerada em relação aos riscos potenciais e os benefícios obtidos pelo processo terapêutico. Acidose láctica foi relatada com o uso de Zyvox®. Pacientes que apresentaram náusea ou vômito recorrente, acidose não explicada ou baixo nível de bicarbonato durante o tratamento com Zyvox® devem receber atenção médica imediata. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da linezolida quando administrada durante períodos superiores a 28 dias. Houve raros relatos de convulsões em pacientes tratados com linezolida. Na maioria dos casos, já havia um histórico ou fatores de risco de convulsões. Ocorreram relatos espontâneos de Síndrome serotoninérgica com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como, inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS). No caso em que a administração concomitante de agentes serotoninérgicos e Zyvox® é clinicamente apropriada, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da Síndrome serotoninérgica, tais como, disfunção cognitiva, hiperpirexia,



hiperreflexia e incoordenação. Se estes sinais ou sintomas ocorrerem deve-se considerar a descontinuação de um ou ambos os medicamentos. Se o agente serotoninérgico é interrompido deve-se observar os sintomas da suspensão. Em voluntários sadios, a coadministração de rifampicina com linezolida resultou em uma diminuição de 21% do Cmáx e de 32% da AUC da linezolida (vide item 6. Interações Medicamentosas). O significado clínico desta interação é desconhecido. Zyvox® não tem atividade clínica contra patógenos Gram-negativos e não é indicado para o tratamento de infecções Gram-negativas. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. Zyvox® deve ser usado com cuidado especial em pacientes com alto risco de morte por infecções sistêmicas, tais como aquelas infecções relacionadas aos cateteres venosos centrais nas unidades de terapia intensiva. Zyvox® não está aprovado para o tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter.

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

**Atenção: Zyvox® solução para infusão contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.**

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

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

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A linezolida não é metabolizada de modo detectável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não induz nem inibe as atividades das isoformas de CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por essa razão, não são esperadas interações medicamentosas induzidas por CYP-450 com a linezolida. Fármacos como a varfarina e a fenitoína, que são substratos de CYP2C9, podem ser administrados com a linezolida, sem alterações no esquema posológico. Zyvox® é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoaminoxidase (MAO). Portanto, alguns pacientes recebendo Zyvox® podem apresentar aumento leve e reversível da resposta pressórica induzida pela pseudoefedrina ou fenilpropanolamina. As doses iniciais de fármacos adrenérgicos, como a dopamina ou agonistas da dopamina, devem ser reduzidas e ajustadas para se alcançar a resposta desejada. Relatos espontâneos muito raros de Síndrome serotoninérgica foram relatados com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos (vide item 5. Advertências e Precauções). **Antibióticos:** não foram observadas interações nos estudos de farmacocinética com o aztreonam ou a gentamicina. O efeito da rifampicina na farmacocinética da linezolida foi estudado em dezesseis voluntários sadios, adultos e do sexo masculino recebendo linezolida 600 mg duas vezes ao dia por 2,5 dias com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia por 8 dias. A rifampina diminuiu em média o Cmáx e a AUC da linezolida em 21% [IC 90%, 15, 27] e 32% [IC 90%, 27, 37] respectivamente. O mecanismo desta interação e seu significado clínico são desconhecidos (vide item 5. Advertências e Precauções).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**



Zyvox® solução para infusão deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. Manter a bolsa protegida da luz dentro da embalagem de papel laminado e caixa até o momento do uso. Nessas condições a solução é estável por 24 meses a partir da data de fabricação, descrito na embalagem externa, antes da abertura da bolsa. Usar imediatamente após a abertura. Se não for usada imediatamente, nas condições de armazenamento recomendadas, não se garantem a eficácia e principalmente a segurança de uso de Zyvox® solução para infusão.

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

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas: solução límpida, incolor a amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

### DURAÇÃO E DOSAGENS RECOMENDADAS

Infecções *	Dosagens e Vias de Administração		Duração recomendada de tratamento
	Pacientes pediátricos† (do nascimento até 11 anos de idade)	Adultos e Adolescentes (com 12 anos de idade ou acima)	
Infecções complicadas de pele e tecidos moles	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10 -14 dias consecutivos
Pneumonia adquirida na comunidade, incluindo bactеремia concomitante			
Pneumonia hospitalar			
Infecções enterocócicas resistentes a vancomicina, incluindo bactеремia concomitante	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	14-28 dias consecutivos
Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	< 5 anos: 10 mg/kg IV a cada 8 horas 5-11 anos: 10 mg/kg IV a cada 12 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10 -14 dias consecutivos

\* de acordo com os patógenos designados.

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

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

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico (vide item 3. Características Farmacológicas).

Pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.:  $CL_{CR} < 30 \text{ mL/min}$ ): não é necessário ajuste de dose. Devido ao significado clínico desconhecido de altas exposições (até 10 vezes) os dois metabólitos principais da linezolida em pacientes com insuficiência renal grave, a linezolida deve ser administrada com cautela nestes pacientes e



somente quando os benefícios esperados superarem os riscos teóricos. Como aproximadamente 30% da dose de linezolida é removida durante 3 horas de hemodiálise, a linezolida deve ser administrada após a sessão de diálise em pacientes recebendo tal tratamento. Os principais metabólitos da linezolida são significativamente removidos pela hemodiálise, mas as concentrações destes metabólitos ainda são consideravelmente altas após a diálise quando comparadas àquelas observadas em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada. Portanto, a linezolida deve ser utilizada com especial cuidado em pacientes com insuficiência renal grave, submetidos a diálise e somente quando os benefícios previstos superarem o risco teórico. Não há dados sobre a experiência de linezolida administrada a pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) ou tratamentos alternativos para falência renal (outros que a hemodiálise).

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

**INSTRUÇÕES PARA USO E MANUSEIO** - Remova a embalagem de papel laminado quando estiver pronto para ser usado. Verifique se existe vazamento apertando a bolsa firmemente. Se houver qualquer vazamento, não utilize a bolsa, pois a esterilidade pode ter sido afetada. Toda solução não utilizada deve ser desprezada. Administre a solução para infusão intravenosa em um período de 30 a 120 minutos. **Não utilize as bolsas de infusão intravenosa em conexões seriadas.** Não introduza aditivos na solução. Se a infusão de Zyvox® for realizada concomitantemente à administração de outro fármaco, cada fármaco deve ser administrado separadamente, de acordo com as doses recomendadas e a via de administração para cada produto. Não reconecte as bolsas parcialmente usadas. A solução para infusão é compatível com as seguintes soluções: dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, Ringer-lactato para injeção (Solução de Hartmann para injeção).

**INCOMPATIBILIDADE** - Não introduza aditivos na solução. Se a infusão de Zyvox® for realizada concomitantemente à administração de outros fármacos, cada fármaco deve ser administrado separadamente, de acordo com as doses recomendadas e a via de administração para cada produto. Do mesmo modo, se for necessário usar o mesmo cateter intravenoso para a infusão sequencial de várias drogas, o cateter deve ser lavado antes e depois da administração da linezolida, com pequeno volume de uma solução de infusão compatível. **A solução para infusão é fisicamente incompatível com os seguintes compostos: anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, isetionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica e sulfametoxazol/trimetoprima e quimicamente incompatível com a ceftriaxona sódica.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos: as reações adversas consideradas relacionadas ao medicamento em estudos clínicos controlados com incidência  $\geq 1\%$  (comum) e  $< 1\%$  (incomum) foram:

	Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	Todas as outras indicações
Gastrintestinal	ADULTOS - Comum: diarreia e náusea. Incomum: vômito. PEDIÁTRICOS - Comum: dor, cãibras e distensão abdominal, diarreia, náusea e vômito.	ADULTOS - Comum: diarreia, náusea e vômito. PEDIÁTRICOS - Comum: diarreia, náusea, vômito e sangramento gastrintestinal. Incomum: dor, cãibras e distensão abdominal.
Infecções	ADULTOS - Comum: monilíase vaginal. Incomum: monilíase oral.	ADULTOS - Comum: monilíase vaginal e monilíase oral. PEDIÁTRICOS: Incomum: monilíase oral.
Laboratoriais	ADULTOS - testes hematológicos e hepáticos anormais. PEDIÁTRICOS: testes hematológicos e hepáticos anormais.	ADULTOS - testes hematológicos e hepáticos anormais. PEDIÁTRICOS - testes hematológicos e hepáticos anormais.
Metabólico e nutricional		PEDIÁTRICOS - Comum: hipocalêmia.
Respiratório	PEDIÁTRICOS - Comum: faringite e tosse.	PEDIÁTRICOS - Comum: apneia, dispneia e pneumonia. Incomum: tosse e faringite.
Sistema Nervoso	ADULTOS - Comum: alteração do	ADULTOS - Comum: cefaleia.



	paladar, cefaleia e tontura. PEDIÁTRICOS - Comum: cefaleia e febre.	Incomum: alteração do paladar e tontura. PEDIÁTRICOS - Comum: febre. Incomum: cefaleia.
--	--	---

Pós-comercialização: Sangue e sistema linfático: anemia reversível, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia; Ocular: neuropatia óptica, algumas vezes progredindo para perda de visão, foi relatada em pacientes tratados com linezolida. Estes relatos foram principalmente em pacientes tratados por períodos mais longos do que a duração máxima recomendada de 28 dias (vide item 5. Advertências e Precauções); Imunológico: anafilaxia; Endócrino: acidose láctica (vide item 5. Advertências e Precauções); Nervoso: neuropatia periférica, convulsões (vide item 5. Advertências e Precauções); Pele: *rash*, angioedema, raros relatos de alterações cutâneas bolhosas, tais como aqueles descritos como síndrome de Stevens-Johnson.; Gastrintestinal: descoloração da língua e descoloração superficial dos dentes foram relatadas raramente com o uso de linezolida. A descoloração foi removida com limpeza dental profissional (descamação manual) nos casos com desfecho conhecido.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

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

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



### **III – DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0216.0177

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

#### **Fabricado e embalado por:**

Fresenius Kabi Norge AS  
Halden – Noruega

#### **Embalado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rodovia Castelo Branco, km 32,5  
Itapevi - SP – Brasil  
CNPJ nº 61.072.393/0039-06  
Indústria Brasileira.

#### **Registrado, importado e distribuído por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.  
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555  
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Fale Pfizer 0800-7701575**

**[www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)**

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

LLD\_ZYVSOI\_02





#### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Número de expediente que alterou a bula	Nome do assunto relacionado	Data da notificação ou da petição	Data de aprovação, se aplicável	Nome dos itens da bula que foram alterados
352079/13-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Inclusão de local de embalagem secundária	6-mai-13	6-mai-13	IV – DIZERES LEGAIS
0278984/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12-abr-2013	NA	Versão inicial

NA – não aplicável