

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Linezolida Altan 2 mg/ml solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução para perfusão contém 2 mg de linezolida. Cada saco de 300 ml de solução para perfusão contém 600 mg de linezolida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada saco de 300 ml contém aproximadamente 13,7 g de glucose e 114 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução isotónica, límpida, incolor a amarelada, livre de partículas visíveis.

O valor de pH da solução para perfusão varia entre 4.6 a 5.0 e a solução tem osmolaridade entre 270 a 330 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

- Pneumonia nosocomial.

- Pneumonia adquirida na comunidade.

Linezolida Altan está indicado em adultos no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade e da pneumonia nosocomial, quando provocadas ou quando se suspeite terem sido provocadas por bactérias Gram-positivas suscetíveis. Ao decidir se Linezolida Altan é um tratamento adequado, deve-se ter em consideração os resultados dos testes microbiológicos ou a informação sobre a prevalência de resistência a agentes antibacterianos entre as bactérias Gram-positivas (ver secção 5.1 para os microrganismos adequados).

Linezolida Altan não é ativo contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativos.

Linezolida Altan não é ativo contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativos.

Tem de ser iniciada terapêutica concomitante específica para microrganismos Gram negativos, se for documentada ou se existir suspeita de infecção por agente patogénico Gram negativo.

- Infeções complicadas da pele e tecidos moles (ver secção 4.4).

Linezolida Altan está indicado em adultos no tratamento de infeções complicadas da pele e tecidos moles, apenas quando os testes microbiológicos estabelecerem que a infecção é causada por bactérias Gram positivas suscetíveis.

Linezolida não é ativo contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativos.

Linezolida Altan apenas deverá ser utilizado em doentes com infeções complicadas da pele e tecidos moles com infecção concomitante com microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas de tratamento disponíveis (ver secção 4.4). Nestas circunstâncias, tem de ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

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

infeciólogista.

Devem ter-se em consideração as recomendações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

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

Posologia recomendada e duração do tratamento nos adultos:

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

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

A duração máxima do tratamento é de 28 dias. Não se estabeleceu a segurança e eficácia de linezolida quando administrado por períodos superiores a 28 dias (ver secção 4.4).

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

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

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

##### População pediátrica:

A segurança e eficácia da linezolida em crianças com idade < 18 anos de idade não foram estabelecidas. A informação atualmente disponível está descrita nas secções 4.8, 5.1 e 5.2), mas não se pode recomendar uma posologia.

##### Idosos:

Não é necessário ajuste posológico.

##### Compromisso renal:

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

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

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

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

movidos em parte por hemodiálise, mas as concentrações destes metabolitos após diálise, ainda são consideravelmente superiores às concentrações observadas em doentes com função renal normal, ou com insuficiência renal ligeira a moderada.

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

Atualmente não há experiência na administração de linezolida a doentes sujeitos a diálise peritoneal ambulatória contínua (DPAC) ou tratamentos alternativos para falência renal (para além da hemodiálise).

#### Compromisso hepático:

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

#### Modo de administração

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

#### Via de administração: via intravenosa.

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

### 4.3 Contraindicações

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

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

A não ser que existam condições para a observação regular e monitorização da tensão arterial, não se deve administrar linezolida a doentes com as seguintes condições clínicas subjacentes ou sob terapêutica concomitante com os seguintes medicamentos:

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

- Doentes a receber a seguinte medicação: inibidores da recaptAÇÃO da serotonina (ver secção 4.4), antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor da serotonina 5-HT1 (triptanos), agentes simpaticomiméticos com ação direta e indireta (incluindo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), agentes vasopressores (por ex., adrenalina, noradrenalina), agentes dopaminérgicos (por ex., dopamina, dobutamina), petidina ou buspirona.

Dados de estudos em animais sugerem que a linezolida e os seus metabolitos podem passar para o leite materno, assim, deve-se suspender a amamentação antes da administração e durante o tratamento (ver secção 4.6).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Mielosupressão

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

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

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

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

Em estudos de uso compassivo registou-se uma maior incidência de anemia grave em doentes tratados com linezolida por período de tempo superior ao máximo recomendado de 28 dias. Estes doentes necessitaram de transfusão sanguínea com maior frequência.

Durante o período pós-comercialização registaram-se igualmente casos de anemia que necessitaram de transfusão, dos quais a maioria ocorreu em doentes tratados com linezolida por mais de 28 dias.

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

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

Foi observado um excesso de mortalidade em doentes tratados com linezolida, relativamente a vancomicina/dicloxacilina/oxacilina, num estudo de desenho aberto conduzido em doentes graves com infecções intravasculares relacionadas com cateter [78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16%)]. O principal fator que influenciou a taxa de mortalidade foi o status de infecção no grupo de Gram positivos na baseline. As taxas de mortalidade foram semelhantes nos doentes com infecções causadas apenas por microrganismos Gram positivos (odds ratio 0,96; intervalo de confiança 95%: 0,58-1,59), mas foram significativamente superiores ( $p=0,0162$ ) no braço de tratamento de linezolida, em doentes com qualquer outro agente patogénico ou sem agente patogénico na baseline (odds ratio 2,48; intervalo de confiança de 95%: 1,38-4,46). O maior desequilíbrio ocorreu durante o tratamento e nos 7 dias após a descontinuação do

fármaco em estudo. Um número superior de doentes no braço de tratamento com linezolida adquiriu agentes patogénicos Gram negativos durante o estudo e morreu por infecções provocadas por agentes patogénicos Gram negativos e polimicrobianas. Como tal, nas infecções complicadas da pele e tecidos moles, linezolida deverá apenas ser utilizado em doentes com infecção concomitante por microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas terapêuticas disponíveis (ver secção 4.1). Nestas circunstâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

(odds ratio 0,96; intervalo de confiança 95%: 0,58-1,59), mas foram significativamente superiores ( $p=0,0162$ ) no braço de tratamento de linezolida, em doentes com qualquer outro agente patogénico ou sem agente patogénico na baseline (odds ratio 2,48; intervalo de confiança de 95%: 1,38-4,46). O maior desequilíbrio ocorreu durante o tratamento e nos 7 dias após a descontinuação do fármaco em estudo. Um número superior de doentes no braço de tratamento com linezolida adquiriu agentes patogénicos Gram negativos durante o estudo e morreu por infecções provocadas por agentes patogénicos Gram negativos e polimicrobianas. Como tal, nas infecções complicadas da pele e tecidos moles, linezolida deverá apenas ser utilizado em doentes com infecção concomitante por microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas terapêuticas disponíveis (ver secção 4.1). Nestas circunstâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

o em estudo. Um número superior de doentes no braço de tratamento com linezolida adquiriu agentes patogénicos Gram negativos durante o estudo e morreu por infecções provocadas por agentes patogénicos Gram negativos e polimicrobianas. Como tal, nas infecções complicadas da pele e tecidos moles, linezolida deverá apenas ser utilizado em doentes com infecção concomitante por microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas terapêuticas disponíveis (ver secção 4.1). Nestas circunstâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

durante o estudo e morreu por infecções provocadas por agentes patogénicos Gram negativos e polimicrobianas. Como tal, nas infecções complicadas da pele e tecidos moles, linezolida deverá apenas ser utilizado em doentes com infecção concomitante por microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas terapêuticas disponíveis (ver secção 4.1). Nestas circunstâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

stâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

#### Diarreia e colite associada a antibióticos

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

#### Acidose lática

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

#### Disfunção mitocondrial

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

#### Síndrome da serotonina

Foram notificados casos de relatos espontâneos de síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal, associada à coadministração de linezolida com agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores da recaptação seletiva de serotonina (ISRS) e opióides (ver secção 4.5). Está, portanto, contraindicada a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos (ver secção 4.3), exceto quando é essencial a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos. Nestes casos, os doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas da síndrome de serotonina, tais como disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperrreflexia e incoordenação. Se ocorrerem sinais ou sintomas, os médicos devem considerar a interrupção de um ou ambos os agentes; se o agente serotoninérgico coadministrado for retirado, podem ocorrer sintomas de descontinuação.

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

#### Rabdomiólise

Foi notificada a ocorrência de rabdomiólise com o uso de linezolida. A linezolida deve ser utilizada com precaução em doentes com fatores de predisposição para rabdomiólise. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, a administração de linezolida deve ser descontinuada e iniciada terapêutica adequada.

#### Hiponatremia e SIADH

Hiponatremia e/ou Síndrome da Secreção Inadequada da Hormona Anti-Diurética (SIADH) foram observadas em alguns doentes tratados com linezolida. Recomenda-se que os níveis séricos de sódio sejam monitorizados regularmente em doentes em risco de hiponatremia, tais como doentes idosos ou doentes a tomar medicamentos que possam baixar os níveis sanguíneos de sódio (por exemplo, diuréticos tiazídicos, tais como hidroclorotiazida).

#### Neuropatia periférica e ótica

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

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

se uma avaliação oftalmológica imediata, com consulta de um oftalmologista, se apropriado. No caso de existirem doentes em tratamento com Linezolida por um período superior aos 28 dias recomendados, deve-se monitorizar regularmente a sua função visual.

e uma avaliação oftalmológica imediata, com consulta de um oftalmologista, se apropriado. No caso de existirem doentes em tratamento com Linezolida por um período superior aos 28 dias recomendados, deve-se monitorizar regularmente a sua função visual.

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

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

#### Convulsões

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

#### Inibidores da Monoaminoxidase

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

nestas circunstâncias, a não ser que seja possível a observação e monitorização cuidadosa do doente (ver secções 4.3 e 4.5).

r que seja possível a observação e monitorização cuidadosa do doente (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Utilização com alimentos ricos em tiramina

Os doentes devem ser aconselhados a não consumir grandes quantidades de alimentos ricos em tiramina (ver secção 4.5).

#### Superinfecção

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

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

#### Populações especiais

Linezolida deve ser utilizada com especial precaução em doentes com compromisso renal grave, e apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico (ver secções 4.2 e 5.2).

Recomenda-se que Linezolida seja administrada a doentes com compromisso hepático grave, apenas quando o benefício esperado seja considerado superior ao risco teórico (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Compromisso da fertilidade

Linezolida diminuiu reversivelmente a fertilidade e induziu uma morfologia anómala do esperma em ratos machos adultos, para níveis de exposição aproximadamente iguais aos esperados no ser humano; desconhecem-se os efeitos possíveis de linezolida no sistema reprodutor masculino humano (ver secção 5.3).

#### Ensaios clínicos

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

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

#### Excipientes

##### Glucose

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

#### Sódio

Este medicamento contém 114 mg de sódio por cada saco de perfusão de 300 ml (0,38 mg/ml), equivalente a 5,7% da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. O conteúdo em sódio deve ser tido em consideração em doentes com restrição de sódio na sua dieta.

Linezolida Altan pode ser preparado para administração com soluções que contêm sódio (ver secções 4.2, 6.2 e 6.6) e isso deve ser tido em consideração em relação à quantidade total de sódio proveniente de todas as fontes que será administrada ao doente.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Inibidores da monoaminoxidase

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

#### Potenciais interações que conduzem ao aumento da pressão arterial

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

a como com a fenilpropanolamina administradas isoladamente, e 8-11 mm Hg com placebo.

mm Hg com placebo.

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

#### Potenciais interações serotoninérgicas

Estudou-se a potencial interação farmacológica com dextrometorfano em voluntários saudáveis. Administrhou-se dextrometorfano (duas doses de 20 mg com 4 horas de intervalo) em indivíduos a tomarem ou não linezolida. Não se observaram efeitos de síndrome de serotonina (confusão, delírio, agitação, tremores, enrubescimento, diaforese, hiperpirexia) em indivíduos saudáveis após administração de linezolida e dextrometorfano.

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

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

Registaram-se casos de síndrome de serotonina durante a utilização clínica de linezolida com agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Portanto, enquanto a coadministração está contraindicada (ver secção 4.3), a gestão dos doentes para os quais é essencial o tratamento com linezolida e agentes serotoninérgicos, é descrito na secção 4.4.

#### Utilização com alimentos ricos em tiramina

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

#### Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

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

#### Rifampicina

Foi estudado o efeito da rifampicina na farmacocinética de linezolida em dezasseis voluntários saudáveis adultos do sexo masculino, aos quais foi administrado 600 mg de linezolida duas vezes ao dia durante 2,5 dias, com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia durante 8 dias. A rifampicina reduziu a Cmax e a AUC de linezolida numa média de 21% [IC90%, 15, 27] e numa média de 32% [IC90%, 27, 37], respetivamente. É desconhecido o mecanismo desta interação e o seu significado clínico.

#### Varfarina

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

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Os dados sobre a utilização de linezolida em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais demonstraram toxicidade no sistema reprodutor (ver secção 5.3). Existe um risco potencial para os seres humanos.

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

#### **Amamentação**

Os dados obtidos em animais sugerem que linezolida e os seus metabolitos podem passar para o leite materno; consequentemente deve-se suspender a amamentação antes da administração e durante o tratamento.

#### **Fertilidade**

Em estudos em animais, linezolida provocou a redução da fertilidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os doentes devem ser advertidos quanto à possibilidade de ocorrerem tonturas ou sintomas de perturbações visuais (como descritas nas secções 4.4 e 4.8) durante a administração de linezolida, e devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se ocorrer algum destes sintomas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A tabela abaixo fornece uma listagem das reações adversas com a frequência baseada em todos os dados de causalidade provenientes de ensaios clínicos, envolvendo mais de 6000 doentes adultos que receberam as doses recomendadas de linezolida até 28 dias. As mais frequentemente notificadas foram diarreia (8,9%), náuseas (6,9%), vômitos (4,3%) e cefaleias (4,2%).

Os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente, relacionados com o fármaco, que levaram à descontinuação terapêutica, foram cefaleias, diarreia, náuseas e vômitos. Cerca de 3% dos doentes suspenderam o tratamento devido a efeitos adversos relacionados com o fármaco.

Reações adversas adicionais, notificadas na experiência pós-comercialização, estão incluídas na tabela.

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

Classe de sistema de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000$ ) a $< 1/1.000$ )	Muito raros ( $< 1/10.000$ )	Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	candidíase, candidíase oral, candidíase vaginal, infecções fúngicas	Colite associada a antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa*, vaginite			
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia*, anemia*†	Pancitopenia*, leucopenia*, neutropenia, eosinofilia	Anemia sideroblástica1*		Mielossupressão*
Doenças do sistema imunitário			Anafilaxia		
Doenças do metabolism		Hiponatremia	Acidose láctica*		

o e da nutrição					
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia				
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, alterações do paladar (sabor metálico), tonturas	Convulsões*, neuropatia periférica*, hipoestesia, parestesia			Síndrome da serotonina**
Afeções oculares		Neuropatia ótica*, visão turva*	Alteração no campo visual*		Neurite ótica*, perda de visão*, alteração na acuidade visual*, alteração na cor da visão*
Afeções do ouvido e do labirinto		Acufenos			
Cardiopatias		Arritmia (taquicardia)			
Vasculopatias	Hipertensão	Acidente isquémico transitório flebite, tromboflebite			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal generalizada ou localizada, obstipação, dispepsia	Pancreatite, gastrite, xerostomia, glossite, fezes soltas, estomatite, distúrbio ou alteração da coloração da língua	Alteração da coloração superficial do dente		
Afeções hepatobiliares	Testes de função hepática alterados; Aumento da AST, ALT ou fosfatase alcalina.	Aumento da bilirrubina total			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, erupção cutânea	Angioedema, urticária, dermatite bolhosas, dermatite, diaforese	Necrólise epidérmica tóxica#, síndrome de Stevens-Johnson#, vasculite de hipersensibilidad e		Alopecia
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Rabdomiólise*		

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

\* Ver secção 4.4

\*\* Ver secções 4.3 e 4.5

# Frequência de efeitos indesejáveis estimada com base na "Regra de 3"

+ Ver em baixo

As reações adversas da linezolida que se seguem foram consideradas graves em casos raros:

dor abdominal localizada, acidentes isquémicos transitórios e hipertensão.

† Nos ensaios clínicos controlados em que linezolida foi administrada até 28 dias, menos que 2,0% dos doentes apresentaram anemia. Num programa de uso compassivo em doentes com infecções potencialmente fatais e comorbilidades existentes, a percentagem de doentes que desenvolveu anemia sob tratamento com linezolida durante ≤ 28 dias foi de 2,5% (33/1326), em comparação com 12,3% (53/430) quando tratados durante > 28 dias. A proporção de casos que registaram anemia grave relacionada com o medicamento e que necessitaram de transfusão sanguínea foi de 9% (3/33) em doentes tratados durante ≤ 28 dias e 15% (8/53) em doentes tratados durante > 28 dias.

#### População pediátrica

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não se conhece antídoto específico.

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

Aconselham-se cuidados de suporte, com a manutenção da filtração glomerular. Cerca de 30% de uma dose de linezolida pode ser removida durante 3 horas de hemodiálise, mas não existem dados disponíveis sobre a remoção de linezolida por diálise peritoneal ou hemoperfusão. Os dois metabolitos primários de linezolida são hemodializáveis em alguma extensão.

Os sinais de toxicidade em ratos após administração de doses de 3000 mg/kg/dia de linezolida foram diminuição da atividade e ataxia, enquanto que cães tratados com 2000 mg/kg/dia apresentaram vômitos e tremor.  
com 2000 mg/kg/dia apresentaram vômitos e tremor.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 - Medicamentos Anti-infeciosos. Antibacterianos.  
Outros antibacterianos.

Código ATC: J01XX08

### Propriedades gerais

Linezolida é um agente antibacteriano sintético, que pertence a uma nova classe de antimicrobianos, as oxazolidinonas.

Apresenta atividade in vitro contra bactérias aeróbias Gram-positivas e microrganismos anaeróbios. A linezolida inibe seletivamente a síntese das proteínas bacterianas através de um mecanismo de ação único. Especificamente, liga-se a um local do ribossoma bacteriano (23S, da subunidade 50S) e evita a formação de um complexo de iniciação funcional 70S, que é um componente essencial do processo de tradução.

O efeito pós-antibiótico in vitro de linezolida para o *Staphylococcus aureus* foi de aproximadamente 2 horas. Quando determinado em modelos animais, o efeito pós-antibiótico in vivo foi de 3,6 e 3,9 horas para o *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. Em estudos efetuados em animais, o principal parâmetro farmacodinâmico para a eficácia foi o tempo no qual o nível plasmático de linezolida excedia a concentração inibitória mínima (CIM) para o organismo infetante.

### Limites

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para estafilococos e enterococos são Suscetível ≤ 4 mg/l e Resistente > 4 mg/l.

Para estreptococos (incluindo *S. pneumoniae*) os limites são Suscetível ≤ 2 mg/l e Resistente > 4 mg/l.

Os limites da CIM não relacionados com espécies são Suscetível ≤ 2 mg/l e Resistente > 4 mg/l. Os limites não relacionados com espécies foram determinados, principalmente, com base nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica e são independentes da distribuição das CIM de espécies específicas. Estes limites devem ser utilizados apenas em microrganismos para os quais não foi atribuído um limite específico, e não para as espécies em que o teste de suscetibilidade não é recomendado.

### Suscetibilidade

A prevalência de resistências adquiridas pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas, devendo consultar-se a informação local sobre resistências, particularmente ao tratar infecções graves. Se necessário, o aconselhamento de peritos deve ser procurado, quando o nível de prevalência da resistência é tão elevado que coloca em causa a utilidade do fármaco em pelo menos alguns tipos de infecções.

Categoria
Organismos suscetíveis
Aeróbios Gram-positivo: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Staphylococci coagulase negativo</i> <i>Streptococcus agalactiae*</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> <i>Streptococci do Grupo C</i> <i>Streptococci do Grupo G</i>
Anaeróbios Gram-positivo: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Espécie Peptostreptococcus</i>
Organismos resistentes

Haemophilus influenza  
Moraxella catarrhalis  
Neisseria spp.  
Enterobacteriaceae  
Pseudomonas spp.

\*A eficácia clínica foi demonstrada para isolados suscetíveis nas indicações terapêuticas aprovadas.

Apesar de linezolida apresentar alguma atividade in vitro contra Legionella, Chlamidia pneumoniae e Mycoplasma pneumoniae, não existem dados suficientes para demonstrar a eficácia clínica.

### Resistência

#### Resistência cruzada

O mecanismo de ação de linezolida difere das outras classes de antibióticos.

Estudos in vitro com isolados clínicos (incluindo Staphylococci resistentes à meticilina, Enterococci resistentes à vancomicina e Streptococci resistentes à penicilina e eritromicina), indicam que a linezolida é normalmente ativa contra organismos que são resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos.

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

Tal como documentado com outros antibióticos, quando utilizados em doentes com infecções difíceis de tratar e/ou durante longos períodos, foram observadas diminuições emergentes da suscetibilidade à linezolida. Foi notificada resistência à linezolida em enterococos, Staphylococcus aureus e estafilococos coagulase-negativo. Este facto tem sido geralmente associado a tratamentos prolongados e à presença de materiais prostéticos ou de abcessos não drenados. É importante enfatizar as políticas de controlo de infecções. É importante enfatizar as políticas de controlo de infecções

s, quando os microrganismos resistentes a antibióticos são detetados no hospital.

### Informação dos ensaios clínicos

#### Estudos na população pediátrica:

Num estudo de desenho aberto, a eficácia de linezolida (10 mg/kg q8h) foi comparada à vancomicina (10-15 mg/kg q6-24h) no tratamento de infecções por agentes patogénicos Gram-positivo com suspeita ou comprovadamente resistentes (incluindo pneumonia nosocomial, infecções complicadas da pele e estruturas da pele, bacteriemia relacionada com cateter, bacteriemia de fonte desconhecida, e outras infecções), em crianças desde o nascimento até aos 11 anos. Taxas de cura clínica na população foram clinicamente avaliadas em 89,3% (134/150) e 84,5% (60/71) para linezolida e vancomicina respetivamente (95% IC: -4,9, 14,6).

em 89,3% (134/150) e 84,5% (60/71) para linezolida e vancomicina respetivamente (95% IC: -4,9, 14,6).

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

#### Absorção

Linezolida é rápida e extensamente absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas nas 2 horas após administração. A biodisponibilidade

absoluta oral de linezolida (estudo cruzado de doses orais e intravenosas) é completa (aproximadamente 100%). A absorção não é afetada significativamente pelos alimentos e a absorção da suspensão oral é semelhante à atingida pelos comprimidos revestidos por película.

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

P]) no estado estacionário, após administração intravenosa de 600 mg, duas vezes ao dia, foram de 15,1 [2,5] mg/l e 3,68 [2,68] mg/l, respetivamente.

Determinou-se, noutro estudo, que após administração oral de 600 mg duas vezes ao dia até se atingir o estado estacionário, que a Cmax e Cmin foram 21,2 [5,8] mg/l e 6,15 [2,94] mg/l, respetivamente. As condições do estado estacionário atingem-se no segundo dia de administração.

#### Distribuição

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

Foram determinadas as concentrações de linezolida em vários fluidos, a partir de estudos com um número limitado de indivíduos voluntários, após doses múltiplas. A razão de linezolida na saliva e suor relativamente ao plasma foi 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respetivamente. A razão para o fluido de revestimento epitelial e células alveolares do pulmão foi de 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respetivamente, quando determinada na Cmax do estado estacionário.

Fluido de revestimento epitelial e células alveolares do pulmão foi de 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respetivamente, quando determinada na Cmax do estado estacionário.

Num pequeno estudo em indivíduos com derivações ventrículo-peritoneais e meninges essencialmente não inflamadas, a razão do linezolida no fluido cerebrospinal para o plasma na Cmax foi 0,7:1,0 após múltiplas administrações de linezolida.

#### Biotransformação

Linezolida é inicialmente metabolizado por oxidação do anel morfolínico, originando sobretudo a formação de dois derivados inativos do ácido carboxílico de anel aberto; o metabolito ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) e o metabolito hidroxietil-glicina (PNU-142586). O metabolito hidroxietil glicina (PNU-142586) é o principal metabolito humano e pensa-se que se forma por um processo não enzimático. O metabolito ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) é menos abundante. Foram também caracterizados outros metabolitos inativos menores.

ados outros metabolitos inativos menores.  
olitos inativos menores.

#### Eliminação

Em doentes com a função renal normal ou insuficiência renal ligeira a moderada, linezolida sob condições de estado estacionário, é excretado principalmente na urina como PNU-142586 (40%), fármaco inicial (30%) e PNU-142300 (10%). Não se deteta o fármaco inicial nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são detetados como PNU- 142586 e PNU-142300, respetivamente. A semivida de eliminação média de linezolida é cerca de 5-7 horas.

A depuração não renal de linezolida é cerca de 65% da depuração total. Observou-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com doses aumentadas de linezolida. Este facto parece dever-se à baixa depuração renal e não renal para concentrações mais elevadas de linezolida. No entanto, a diferença na depuração é pequena e não se reflete na semivida de eliminação aparente.

ão total. Observou-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com doses aumentadas de linezolida. Este facto parece dever-se à baixa depuração renal e não

renal para concentrações mais elevadas de linezolida. No entanto, a diferença na depuração é pequena e não se reflete na semivida de eliminação aparente.

#### Populações especiais

##### Compromisso renal:

Após doses únicas de 600 mg, houve um aumento de 7-8 vezes na exposição aos dois metabolitos primários do linezolida no plasma dos doentes com insuficiência renal grave (isto é, depuração da creatinina < 30 ml/min). No entanto, não houve um aumento da AUC do fármaco inicial. Apesar de existir alguma remoção dos principais metabolitos de linezolida por hemodiálise, os níveis plasmáticos dos metabolitos após doses únicas de 600 mg foram ainda considerados muito elevados após diálise, em relação aos registados em doentes com a função renal normal ou insuficiência renal ligeira a moderada.

s em doentes com a função renal normal ou insuficiência renal ligeira a moderada.

em doentes com a função renal normal ou insuficiência renal ligeira a moderada. Em 24 doentes com insuficiência renal grave, 21 dos quais faziam hemodiálise regularmente, as concentrações máximas plasmáticas dos dois metabolitos principais após vários dias de administração foram cerca de 10 vezes superiores às observadas em doentes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de linezolida não foram afetados.

O significado clínico destas observações ainda não foi estabelecido, uma vez que apenas se dispõe de dados de segurança limitados (ver secção 4.2 e 4.4).

##### Compromisso hepático:

O limitado número de dados indica que a farmacocinética de linezolida, PNU-142300 e PNU-142586 não se altera em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (isto é, classe Child-Pugh A ou B). Não se avaliou a farmacocinética de linezolida em doentes com insuficiência hepática grave (isto é, classe Child-Pugh C). No entanto, como linezolida é metabolizado por um processo não enzimático, não se espera que a deterioração da função hepática altere significativamente o seu metabolismo (ver secções 4.2 e 4.4).

e 4.4).

e 4.4).

#### População pediátrica (<18 anos):

Não existem dados suficientes sobre a segurança e eficácia de linezolida em crianças e adolescentes (< 18 anos), pelo que não se recomenda a utilização de linezolida nesta faixa etária (ver secção 4.2). São necessários estudos adicionais, de forma a estabelecer recomendações posológicas seguras e eficazes. Estudos farmacocinéticos indicam que após administração de doses únicas e múltiplas de linezolida em crianças e adolescentes (1 semana a 12 anos), a depuração de linezolida (baseada em kg de peso corporal) foi superior em doentes pediátricos do que em doentes adultos, mas diminuiu com o aumento da idade.

(baseada em kg de peso corporal) foi superior em doentes pediátricos do que em doentes adultos, mas diminuiu com o aumento da idade.

) foi superior em doentes pediátricos do que em doentes adultos, mas diminuiu com o aumento da idade.

A administração diária de 10 mg/kg de oito em oito horas, a crianças com idade entre 1 semana e 12 anos originou níveis de exposição semelhantes aos atingidos por adultos com administração de 600 mg duas vezes por dia.

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

istémica no primeiro dia após o parto. No entanto, não se espera acumulação excessiva com este regime posológico durante a primeira semana de vida, uma vez que a depuração aumenta rapidamente durante este período.

Nos adolescentes (12 a 17 anos), a farmacocinética de linezolida foi semelhante à dos adultos, após uma dose de 600 mg. Consequentemente, os adolescentes tratados com 600 mg de 12 em 12 horas vão apresentar exposições semelhantes às observadas em adultos sob a mesma posologia.

Em doentes pediátricos com shunts ventrículo-peritoneais, administrados com linezolida 10 mg/kg a cada 12h ou a cada 8h, foram observadas concentrações variáveis de linezolida no líquido cefalorraquidiano (LCR) quer numa dose única ou múltipla de linezolida. Concentrações terapêuticas não foram consistentemente alcançadas ou mantidas no LCR. Portanto, não é recomendado o uso de linezolida para o tratamento empírico de doentes pediátricos com infecções no sistema nervoso central.

múltipla de linezolida. Concentrações terapêuticas não foram consistentemente alcançadas ou mantidas no LCR. Portanto, não é recomendado o uso de linezolida para o tratamento empírico de doentes pediátricos com infecções no sistema nervoso central.

#### Idosos:

A farmacocinética de linezolida não é alterada significativamente em doentes com 65 ou mais anos de idade.

#### Doentes do sexo feminino:

As mulheres têm um volume de distribuição ligeiramente menor do que os homens e a depuração média é reduzida em cerca de 20% após correção do peso corporal. As concentrações plasmáticas são superiores nas mulheres, podendo este facto ser atribuído às diferenças de peso corporal. No entanto, uma vez que a semivida média de linezolida não é significativamente diferente em homens e mulheres, não se espera que as concentrações plasmáticas nas mulheres se elevem acima das concentrações que se sabe serem bem toleradas e, assim, não são necessários ajustes posológicos.

ue se sabe serem bem toleradas e, assim, não são necessários ajustes posológicos.  
radas e, assim, não são necessários ajustes posológicos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Linezolida diminuiu a fertilidade e a capacidade reprodutiva de ratos machos, para níveis de exposição aproximadamente iguais aos esperados para os seres humanos. Em animais sexualmente maduros estes efeitos foram reversíveis. No entanto, estes efeitos não foram reversíveis em animais jovens tratados com linezolida durante quase todo o período de maturação sexual. Observou-se uma morfologia anómala do esperma nos testículos dos ratos machos adultos e hipertrofia da célula epitelial e hiperplasia no epidídimos. Linezolida parece afetar a maturação dos espermatozoides de rato. Os suplementos de testosterona não afetaram os efeitos sobre a fertilidade mediados pelo linezolida. Não se observou hipertrofia epididimal em cães tratados durante um mês, apesar de serem aparentes as alterações no peso da próstata, testículos e epidídimos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e ratinhos não demonstraram efeitos teratogénicos para níveis de exposição 4 vezes superiores ou equivalentes, respetivamente, aos esperados em seres humanos. As mesmas concentrações de linezolida provocaram toxicidade materna em ratinhos e estavam relacionadas com aumento das mortes embrionárias, incluindo perda total da ninhada, diminuição do peso corporal do feto e uma exacerbação da predisposição genética normal para alterações do esterno nesta estirpe de ratinhos. Nos ratos, observou-se uma toxicidade materna ligeira para níveis de exposição inferiores às exposições clínicas esperadas. Observou-se toxicidade fetal ligeira, que se manifestou como diminuição do peso corporal fetal, ossificação reduzida da esternebra, diminuição da sobrevivência das crias e atrasos ligeiros na maturação. Após acasalamento, as mesmas crias apresentaram provas de um aumento reversível da perda na pré-implantação, relacionada com a dose, com uma

diminuição correspondente na fertilidade. Em coelhos, ocorreu redução do peso corporal apenas na presença de toxicidade materna (sinais clínicos, redução do aumento de peso corporal e consumo de alimentos), com a administração de uma dose 0,06 vezes a exposição humana estimada com base nas AUCs. Sabe-se que a espécie é sensível aos efeitos dos antibióticos.

Linezolida e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos fêmeas, sendo as concentrações observadas superiores às determinadas no plasma materno. Linezolida provocou mielossupressão reversível em ratos e cães.

Foi observada degeneração dos axónios dos nervos ciáticos mínima a ligeira, em ratos que receberam uma dose oral de linezolida de 80 mg/kg/dia durante 6 meses; foi também observada degeneração mínima do nervo ciático num macho, a receber esta dose, numa necropsia interina efetuada aos 3 meses. Foi conduzida uma avaliação morfológica aprofundada dos tecidos fixados por perfusão, para investigar a evidência de degeneração do nervo óptico. Foi evidente a degeneração mínima a moderada do nervo óptico em 2 de 3 ratos macho depois de 6 meses de administração, mas a relação direta com o fármaco não foi conclusiva devido à natureza aguda do achado e à sua distribuição assimétrica. A degeneração nervosa observada foi microscopicamente compatível com a degeneração unilateral espontânea do nervo óptico relatada em ratos envelhecidos e poderá ser uma exacerbação de uma alteração comum pré-existente.

Os dados pré-clínicos, baseados nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, não revelaram perigo especial para os seres humanos, para além dos riscos já mencionados noutras secções deste Resumo das Características do Medicamento. Não se efetuaram estudos de carcinogenicidade/oncogenicidade, tendo em conta o curto período de administração e a ausência de genotoxicidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Glucose mono-hidratada  
Citrato de sódio  
Ácido cítrico anidro  
Ácido clorídrico  
Hidróxido de sódio  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

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

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

### 6.3 Prazo de validade

Antes de abertura; 2 anos

Após abertura: do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura previna o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o período e condições de armazenamento são da responsabilidade do utilizador.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

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

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Sacos para perfusão de utilização única, pronto a usar, sem látex, em película com múltiplas camadas de poliolefino, equipado com um ponto de punção num adaptador de torção. O saco é selado num invólucro protetor de alumínio laminado. O saco tem a capacidade para 300 ml e é acondicionado numa caixa.

Cada caixa contém 10 sacos para perfusão.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para utilização única. Retirar o invólucro protetor apenas antes da utilização, verificar se há pequenas fugas apertando o saco com firmeza. Se houver fugas, não utilizar, uma vez que a esterilidade pode estar comprometida. A solução deve ser inspecionada visualmente antes da administração e apenas se devem utilizar soluções límpidas, sem partículas. Não utilizar estes sacos em sistemas de perfusão em série. Rejeitar a solução não utilizada. Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

amento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Não voltar a utilizar sacos parcialmente usados.

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

- solução para perfusão intravenosa de glucose a 5% (50 mg/ml),
- solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml)
- solução injetável de lactato de Ringer (solução injetável de Hartmann).

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Altan Pharmaceuticals, S.A.

C/ Cólquide 6. Portal 2, 1<sup>a</sup> planta. Oficina F, Edificio Prisma

Las Rozas

28230 Madrid

Espanha

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

Nº de registo: 5712773 - 10 sacos, 600 mg/300 ml de solução para perfusão

APROVADO EM

INFARMED

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

Data da primeira autorização: 11 de abril de 2017

Data da última renovação: 05 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO