Lynoz

(linezolida)

solução para infusão

2 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Lynoz
linezolida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES:
Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300 mL de solução para infusão com 2mg/mL de linezolida.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (vide item 8. Posologia e Modo de Usar)

SISTEMA FECHADO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL contém:
linezolida.....2 mg
Excipiente q.s.p.....1 mL
Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, glicose, ácido clorídrico* e água para injetáveis.
* para ajuste de pH

Conteúdo eletrolítico:
Sódio (Na^+) .....16,73 mEq/L
Citrato ($C_6H_5O_7^{3-}$) .....30,00 mEq/L

Glicose ..... 253,52 mOsm/L
Osmolaridade: .....286 mOsm/L

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Lynoz (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 e de serviços relacionados à assistência à saúde (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. Este medicamento é ativo somente contra bactérias Gram-positivas. **Lynoz** 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 acompanhados em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego comparando uma dose alta de linezolida (600 mg) com uma dose baixa de linezolida (200 mg) dadas a cada 12 horas por via intravenosa (IV) ou oral durante 7 a 28 dias. Os pacientes poderiam receber aztreonam ou aminoglicosídeos concomitantemente. Havia 79 pacientes randomizados para receber linezolida em altas doses e 66 pacientes para receber linezolida em baixa dose. A população com intenção de tratar (ITT) com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada na *baseline* consistiu em 65 pacientes no braço de altas doses e 52 pacientes no braço de baixa dose. 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. Essas taxas de cura não incluíram pacientes com resultados ausentes ou indeterminados. 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 no nível 0,05.

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

Origem da Infecção	Curado	
	linezolida 600 mg a cada 12 horas n/N (%)	linezolida 200 mg a cada 12 horas 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, sepse biliar, vesícula biliar necrótica, abscesso pericolônico, pancreatite e infecção relacionada ao cateter.

Pneumonia nosocomial: pacientes adultos com pneumonia nosocomial clínica e radiologicamente documentada foram acompanhados em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego. Os pacientes foram tratados durante 7 a 21 dias. Um grupo recebeu 600 mg a cada 12 horas em injeção intravenosa de linezolida, e o outro grupo recebeu 1 g a cada 12 horas 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. Havia 203 pacientes tratados com linezolida e 193 pacientes tratados com vancomicina incluídos no estudo. Foram clinicamente avaliados 122 (60%) pacientes tratados com linezolida e 103 (53%) pacientes tratados com vancomicina. 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 pacientes 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 microbiologicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes adultos microbiologicamente avaliáveis com pneumonia nosocomial[1]

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

Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica: pacientes adultos com infecções complicadas documentadas clinicamente na pele e na estrutura dérmica foram acompanhados em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, 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 a cada 12 horas de linezolida IV seguida de comprimidos com 600 mg a cada 12 horas de linezolida; o outro grupo recebeu 2 g de oxacilina a cada 6 horas IV seguido de 500 mg a cada 6 horas de dicloxacilina oralmente. Pacientes podiam receber concomitantemente aztreonam se clinicamente indicado. Havia 400 pacientes tratados com linezolida e 419 pacientes tratados com oxacilina inscritos no estudo. Foram clinicamente avaliados 245 (61%) pacientes tratados com linezolida e 242 (58%) pacientes tratados com oxacilina. 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 indivíduos 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[1]

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

Um estudo separado forneceu conhecimento adicional com o uso de linezolida no tratamento de infecções devido ao *Staphylococcus aureus* resistente à 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 a cada 12 horas de linezolida IV seguida por comprimidos com 600 mg a cada 12 horas de linezolida. O outro grupo de pacientes recebeu 1 g a cada 12 horas 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 com infecção devido ao MRSA na pele ou na estrutura dérmica microbiologicamente avaliáveis foram de 26/33 (79%) para pacientes tratados com linezolida e de 24/33 (73%) para pacientes tratados com vancomicina.

Infecção do pé diabético: Pacientes diabéticos adultos com infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica ("infecções do pé diabético") clinicamente documentada foram incluídos em um estudo randomizado (2:1), multicêntrico, aberto comparando medicamentos administrado por via intravenosa ou por via oral, para um total de 14 a 28 dias de tratamento. Um grupo de pacientes recebeu linezolida 600 mg a cada 12 horas por via intravenosa ou por via oral; o outro grupo recebeu ampicilina/sulbactam 1,5 a 3 g por via intravenosa ou amoxicilina/clavulanato 500 a 875 mg a cada 8 a 12 horas, por via oral. Em países onde a ampicilina/sulbactam não é comercializada, a amoxicilina/clavulanato 500 mg a 2 g a cada 6 horas foi usado para o tratamento intravenoso. Os pacientes do grupo de comparação, também puderam ser tratados com vancomicina a 1 g por via intravenosa a cada 12 horas, se o MRSA fosse isolado a partir da infecção do pé. Os pacientes em cada grupo de tratamento que tiveram bacilos Gram-negativos isolados a partir do sítio da infecção, também puderam receber aztreonam 1 a 2 g por via intravenosa a cada 8 a 12 horas. Todos os pacientes foram elegíveis para receber os métodos de tratamento adjuvante apropriados, como desbridamento e *off-loading*, como normalmente necessária no tratamento de infecções do pé diabético, e a maioria dos pacientes receberam esses tratamentos. Havia 120 pacientes tratados com o comparador na ITT e 241 pacientes tratados com linezolida. Foram clinicamente avaliáveis 212 (86%) pacientes tratados com linezolida e 105 (85%) dos pacientes tratados com o comparador. Na população ITT, as taxas de cura foram de 68,5% (165/241) em pacientes tratados com linezolida e 64% (77/120) em pacientes tratados com o comparador, onde aqueles com resultados indeterminados e ausentes foram considerados fracassos. As taxas de cura nos pacientes clinicamente avaliáveis (excluindo aqueles com resultados indeterminados e ausentes) foram de 83% (159/192) e 73% (74/101) nos pacientes tratados com linezolida e tratados com o comparador, respectivamente. A análise *post-hoc* crítica centrada em 121 pacientes tratados com linezolida e 60 pacientes tratados com o comparador, que tiveram um patógeno Gram-positivo isolado a partir do local da infecção ou do sangue, que tinham menos evidência de osteomielite subjacente do que a população total do estudo não recebeu antibióticos proibidos. Com base nessa análise, as taxas de cura foram de 71% (86/121) nos pacientes tratados com linezolida e 63% (38/60) nos pacientes tratados com o comparador. Nenhuma das análises acima foi ajustada para o uso de terapias adjuvantes. As taxas de cura por agente patogênico para pacientes microbiologicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Taxa de cura na visita de teste de cura para pacientes adultos microbiologicamente avaliáveis com Infecção de Pé de Diabético

Patógeno	Curado	
	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)
Staphylococcus aureus	49/63 (78)	20/29 (69)
S. aureus resistente à meticilina	12/17 (71)	2/3 (67)
Streptococcus agalactiae	25/29 (86)	9/16 (56)

Pacientes Pediátricos

Infecções devido a organismos Gram-positivos: um estudo sobre segurança e eficácia forneceu conhecimento sobre o uso de linezolida em pacientes pediátricos para o tratamento de pneumonia nosocomial, infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica e outras infecções devido a 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 linezolida IV a cada 8 horas seguida por 10 mg/kg de linezolida suspensão oral a cada 8 horas. Um segundo grupo recebeu 10 a 15 mg/kg de vancomicina IV a cada 6 a 24 horas, dependendo da idade e da depuração renal. Pacientes que tinham infecções causadas por *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina (VRE) confirmadas foram colocados em um terceiro braço do estudo e receberam 10 mg/kg a cada 8 horas de linezolida IV e/ou oralmente. Todos os pacientes foram tratados durante um total de 10 a 28 dias e puderam receber medicamentos antibacterianos 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. As taxas de cura para pacientes ITT, MITT e clinicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 5. 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 6 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 5. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes pediátricos com intenção de tratar, intenção de tratar modificada e clinicamente avaliáveis para a população total através de diagnóstico no *baseline*[1].

População	ITT		MITT*		Clinicamente Avaliáveis	
	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)	linezolida 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)
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)

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

Tabela 6. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes pediátricos microbiologicamente avaliáveis com infecções devido a patógenos Gram-positivos

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

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

Referências

1. Bula Americana aprovada pelo FDA. Revised 6/2015.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021130s030,021131s029,021132s034lbl.pdf
2. Hartman CS, Leach TS, Kaja RW, et al. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus: A dose comparative, multicenter phase III trial. In: proceedings of 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada; 2000 Sep 17-20. American Society for Microbiology, Washington, D.C. Abstract no. 2235
3. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group, Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study, Clin Infect Dis; 2001; 46:402-12
4. Stevens, D.L. et al. Linezolid Versus Oxacillin Sodium/Dicloxacillin Sodium for the Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections: ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2000, p. 3408–3413
5. Stevens, D.L. et al. Linezolid versus Vancomycin For the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:1481–90

6. Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group, Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate, Clin Infect Dis. 2004 Jan 1;38(1):17-24
7. SHELDON L. KAPLAN, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. Pediatr Infect Dis J, 2003;22:677–85
8. BARBARA A. JANTAUSCH, MD, et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant Gram-positive bacterial pathogens. Pediatr Infect Dis J, 2003;22:S164–71

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.

Em um estudo randomizado positivo cruzado e controlado com placebo do intervalo QT, 40 pacientes saudáveis foram distribuídos em 4 grupos recebendo: uma única dose de linezolida 600 mg por meio de infusão IV em 1 hora, uma única dose de 1.200 mg de linezolida através de infusão IV em 1 hora, placebo ou uma dose oral única de controle positivo. Em ambos os grupos que receberam 600 mg e 1.200 mg doses de linezolida, não foi detectado nenhum efeito significativo sobre o intervalo QTc, no pico de concentração plasmática ou em qualquer outro momento.

Resistência – Estudos *in vitro* mostraram que mutações pontuais no RNAr 23S estão associadas com a resistência à linezolida. Foram publicados relatos de *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina tornando-se resistente à linezolida durante a sua utilização clínica. Há relatos de *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina) desenvolvendo resistência à linezolida durante o uso clínico. A resistência à linezolida nestes organismos está associada com uma mutação pontual no RNAr 23S (substituição de timina por guanina na posição 2576) do organismo. Organismos resistentes às oxazolidinonas através de mutações nos genes cromossômicos que codificam RNAr 23S ou proteínas ribossomais (L3 e L4) apresentam geralmente uma resistência cruzada à linezolida. Também foi reportada resistência à linezolida em estafilococos mediada pela enzima metiltransferase. Essa resistência é mediada pelo gene *cfr* (cloranfenicol-florfenicol) localizado num plasmídeo que é transferível entre estafilococos.

Interações com outros medicamentos antimicrobianos – Estudos *in vitro* demonstraram aditividade ou indiferença entre linezolida e vancomicina, gentamicina, rifampicina, imipenem-cilastatina, aztreonam, ampicilina ou estreptomicina.
A linezolida mostrou ser ativo contra a maioria dos isolados dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro* como em infecções clínicas (vide item 1. Indicações).

Bactéria Gram-positiva
Enterococcus faecium (somente isolados resistentes à vancomicina)
Staphylococcus aureus (incluindo isolados meticilino-resistentes)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Mais de 90% das seguintes bactérias apresentam uma MIC *in vitro* inferior ou igual ao ponto de corte para organismos linezolida-susceptível de espécies semelhantes mostrados na Tabela 7. A segurança e eficácia de linezolida no tratamento de infecções clínicas devido a estas bactérias não foram estabelecidas em ensaios clínicos adequados e bem controlados.

Bactéria Gram-positiva
Enterococcus faecalis (incluindo isolados resistentes à vancomicina)
Enterococcus faecium (isolados susceptíveis à vancomicina)
Staphylococcus epidermidis (incluindo isolados meticilino-resistentes)
Staphylococcus haemolyticus
Viridans group streptococci

Bactéria Gram-negativa
Pasteurella multocida

Método de Teste de Susceptibilidade - Quando disponível, o laboratório de microbiologia clínica deve fornecer os resultados dos testes de susceptibilidade *in vitro* para medicamentos antimicrobianos utilizados em hospitais e áreas de atuação local para o médico como nos relatórios periódicos que descrevem o perfil de susceptibilidade dos patógenos hospitalar e adquirido na comunidade. Estes relatórios devem auxiliar o médico na escolha de um medicamento antibacteriano para o tratamento.

Técnicas de Diluição - Os métodos quantitativos são usados para determinar as concentrações inibitórias mínimas (MICs) de antimicrobianos. Estes MICs fornecem estimativas da susceptibilidade das bactérias aos compostos antimicrobianos. Os MICs devem ser determinados utilizando um método padronizado (caldo e/ou de ágar). Os valores do MIC devem ser interpretados de acordo com critérios estabelecidos na Tabela abaixo.

Técnicas de Difusão - Os métodos quantitativos que exigem a medição dos diâmetros da zona também podem fornecer estimativas reprodutíveis da susceptibilidade das bactérias aos compostos antimicrobianos. O tamanho da zona fornece uma estimativa da susceptibilidade das bactérias aos compostos antimicrobianos. O tamanho da zona deve ser determinado usando um teste padronizado. Este procedimento utiliza discos de papel impregnados com 30 mcg de linezolida para testar a susceptibilidade das bactérias à linezolida. Os critérios de interpretação da difusão em disco são fornecidos na Tabela 7:

Tabela 7. Critérios de interpretação do teste de suscetibilidade para linezolida

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

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

[a] Para testes de difusão em disco de espécies de estafilococos, placas de Petri devem ser mantidos até a fonte de luz e ler com luz transmitida. A margem de zona deve ser considerada a área mostrando nenhum crescimento evidente, visível que pode ser detectado a olho nu. Ignorar o crescimento fraco de pequenas colônias que podem ser detectadas apenas com uma lente de aumento na borda da zona de crescimento inibitório. Qualquer crescimento discernível no interior da zona de inibição é indicativo de resistência. Resultados de resistência obtidas pelo método de difusão em disco devem ser confirmados utilizando um método MIC.

[b] 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.

Um reporte de "Suscetível" indica que o medicamento antimicrobiano provavelmente inibirá o crescimento do patógeno se o medicamento antimicrobiano atingir a concentração usualmente atingível no local da infecção. Um relatório de "Suscetibilidade Intermediária" indica que o resultado deve ser considerado equívoco, e, se as bactérias não são totalmente suscetíveis aos medicamentos alternativos clinicamente viáveis, o teste deve ser repetido. Esta categoria implica em possível aplicabilidade clínica em locais do corpo onde o medicamento é fisiologicamente concentrado ou em situações em que uma dose elevada do medicamento pode ser usada. Esta categoria também fornece uma zona tampão que impede que fatores técnicos de pequeno descontrole causem grandes discrepâncias na interpretação. Um relatório de "Resistente" indica que o medicamento antimicrobiano não é suficiente para inibir o crescimento do patógeno se o medicamento antimicrobiano atingir a concentração usualmente atingível no local da infecção; outra terapia deve ser selecionada.

Propriedades Farmacocinéticas:

1) Absorção: A $C_{máx}$ e $C_{mín}$ (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. 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 aproximadamente 6% e 3% de cada dose são excretados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A meia-vida de eliminação é, em média, de cinco a sete horas. A depuração não renal responde por cerca de 65% da depuração total da linezolida. Observa-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com o aumento das doses de linezolida. Isso parece ser devido à depuração renal e não renal menores na presença de concentrações mais elevadas de linezolida. Entretanto, a diferença na depuração é pequena e, aparentemente, não se reflete na meia-vida de eliminação.

Populações Especiais - A $C_{máx}$ e o volume de distribuição (Vss) da linezolida são similares independentemente 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 – A farmacocinética do fármaco original, linezolida, não é alterada em pacientes com algum grau de insuficiência renal; no entanto, os dois principais metabólitos de linezolida acumulam em pacientes com insuficiência renal, com a quantidade de acumulação aumentando com a gravidade da disfunção renal (ver Tabela 8). A farmacocinética da linezolida e seus dois metabólitos também foram estudados em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) submetidos à hemodiálise. No estudo DRET, 14 pacientes receberam 600 mg de linezolida, a cada 12 horas durante 14,5 dias (ver Tabela 9). Porque concentrações plasmáticas similares de linezolida são

alcançadas, independentemente da função renal, nenhum ajuste da dose é recomendado para pacientes com insuficiência renal. No entanto, dada a ausência de informações sobre o significado clínico do acúmulo dos metabólitos primários, o uso da linezolida em pacientes com insuficiência renal deve ser ponderado contra os potenciais riscos de acúmulo destes metabólitos. Ambos, linezolida e os dois metabólitos, são eliminados por hemodiálise. Não há informação disponível sobre o efeito da diálise peritoneal sobre a farmacocinética da linezolida. Aproximadamente 30% da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas com início 3 horas depois que a dose de linezolida foi administrada; portanto, linezolida deve ser administrada após a hemodiálise.

Tabela 8. Média (Desvio Padrão) de AUCs e meias-vidas de eliminação da linezolida e metabólitos A e B em paciente com diferentes graus de insuficiência renal após dose única oral de 600 mg de linezolida

Parâmetro	**Indivíduos saudáveis CL_{CR} > 80 mL/min**	**Insuficiência Renal Moderada 30 < CL_{CR} 80 mL/min**	**Insuficiência Renal Grave 10 < CL_{CR} < 30 mL/min**
linezolida			
$AUC_{0-\infty}$, mcg h/mL	110 (22)	128 (53)	127 (66)
$t_{1/2}$, horas	6,4 (2,2)	6,1 (1,7)	7,1 (3,7)
metabólito A			
AUC_{0-48}, mcg h/mL	7,6 (1,9)	11,7 (4,3)	56,5 (30,6)
$t_{1/2}$, horas	6,3 (2,1)	6,6 (2,3)	9,0 (4,6)
metabólito B[1]			
AUC_{0-48}, mcg h/mL	30,5 (6,2)	51,1 (38,5)	203 (92)
$t_{1/2}$, horas	6,6 (2,7)	9,9 (7,4)	11,0 (3,9)
[1] Metabólito B é o principal metabólito da linezolida			

Tabela 9. Média (Desvio Padrão) de AUCs e meias-vidas de eliminação da linezolida e metabólitos A e B em indivíduos com doença renal em estágio terminal (DRET) após administração de 600 mg de linezolida a cada 12 horas por 14,5 dias

Parâmetro	**Indivíduos com doença renal em estágio terminal[1]**
linezolida	
AUC_{0-12}, mcg h/mL (após última dose)	181 (52,3)
$t_{1/2}$, h (após última dose)	8,3 (2,4)
metabólito A	
AUC_{0-12}, mcg h/mL (após última dose)	153 (40,6)
$t_{1/2}$, h (após última dose)	15,9 (8,5)
metabólito B[2]	
AUC_{0-12}, mcg h/mL (após última dose)	356 (99,7)
$t_{1/2}$, h (após última dose)	34,8 (23,1)
[1] Entre sessões de hemodiálises [2] Metabólito B é o principal metabólito da linezolida	

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

Toxicidade reprodutiva/teratogenicidade

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) (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade, Gravidez e Lactação).

Estudos toxicológicos e/ou farmacológicos
A toxicidade materna (sinais clínicos, redução do ganho de peso corpóreo e consumo de alimento) ocorreu a 5 e 15 mg/kg/dia, e redução de peso corpóreo fetal ocorreu a 15 mg/kg/dia. A exposição à linezolida foi menor devido a sensibilidade característica dos coelhos aos antibióticos. A linezolida produziu mielossupressão reversível em ratos e cães adultos e jovens. Em ratos recebendo 80 mg/kg/dia de linezolida oralmente por 6 meses foi observado degeneração axonal mínima a leve, não reversível, do nervo ciático. Também foi observada degeneração mínima do nervo ciático em 1 macho nesta mesma dose após 3 meses em necropsia interina. A avaliação morfológica dos tecidos fixados por perfusão foi conduzida para investigar a evidência de degeneração do nervo óptico. Foi evidenciado degeneração do nervo óptico (mínima a moderada) em 2 ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia de linezolida por 6 meses, mas a relação direta com o medicamento foi equivocada devido a natureza precisa do achado e sua distribuição assimétrica. A degeneração do nervo foi comparável microscopicamente a relatos espontâneos de degeneração unilateral do nervo óptico em ratos "idosos" e pode ser uma exacerbação de uma alteração de fundo comum.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Estudos ao longo da vida em animais não foram conduzidos para avaliar o potencial carcinogénico da linezolida. Não foi encontrado nem potencial mutagênico nem clastogênico em uma bateria de testes, incluindo: testes de mutagenicidade (reversão bacteriana Ames e mutação de células CHO), um ensaio de síntese não programada de DNA *in vitro* (UDS), um ensaio de aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos humanos, e um no ensaio de micronúcleo de camundongo *in vivo*.

Comprometimento da fertilidade
A linezolida não afetou a fertilidade ou desempenho reprodutivo de ratas adultas que receberam doses orais de até 100 mg/kg/dia por 14 dias antes do acasalamento até o dia 7 de gestação. Ela reversivelmente diminuiu a fertilidade e o desempenho reprodutivo em ratos machos adultos quando administrado em doses ≥ 50 mg/kg/dia, com exposições aproximadamente iguais ou maiores que o nível de exposição humana esperada (comparações de exposição são baseados na AUC). Os efeitos de fertilidade reversíveis eram mediados através da espermatogênese alterada. Espermatídeos afetados continham mitocôndrias anormalmente formadas e orientadas e eram não-viáveis. Hipertrofia e hiperplasia de células epiteliais no epidídimo foram observadas em conjunto com diminuição da fertilidade. Alterações do epidídimo similares não foram observadas em cães.

Em ratos machos sexualmente maduros expostos à droga quando jovens, foi observada leve diminuição da fertilidade após o tratamento com linezolida durante a maior parte do seu período de desenvolvimento sexual (50 mg/kg/dia dos dias 7 a 36 de idade, e 100 mg/kg/dia dos dias 37 a 55 de idade), com exposições até 1,7 vezes superior AUC médias observadas em pacientes pediátricos com idades de 3 meses a 11 anos. Diminuição da fertilidade não foi observada com períodos de tratamento mais curtos, o que corresponde à exposição *in utero* durante o período neonatal precoce (dia de gestação 6 a dia 5 pós-natal), a exposição neonatal (pós-natais dias 5 a 21), ou exposição juvenil (pós-natal dias 22 a 35). Reduções reversíveis na motilidade e morfologia espermática alterada foram observadas em ratos tratados a partir do pós-natal dias 22 a 35.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Lynoz é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. **Lynoz** 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, este medicamento 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). **Lynoz** não deve ser administrado em pacientes com síndrome do carcinoide 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.

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais – Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da linezolida quando administrada durante períodos superiores a 28 dias. A linezolida 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.

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.

Mielossupressão - Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo linezolida, que pode ser dependente da duração da terapia com linezolida. A trombocitopenia pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com insuficiência renal grave, em diálise ou não, e em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave. Deve-se considerar o monitoramento com hemograma completo de pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preexistente, que tenham insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada a grave, 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.

Neuropatia periférica e óptica - Neuropatia periférica e óptica foram relatadas em pacientes tratados com linezolida, principalmente os tratados por mais tempo do que o máximo recomendado (28 dias). Nos casos de neuropatia óptica que progrediram para perda de visão os pacientes foram tratados por períodos prolongados, acima da duração máxima recomendada. Foi relatada visão embaçada em alguns pacientes tratados com linezolida por menos de 28 dias. Neuropatia periférica e óptica foram relatadas em crianças.

Caso surjam sintomas de insuficiência visual, como alterações na acuidade visual, visão de cores, visão embaçada ou defeito no campo visual, é recomendada uma avaliação oftálmica imediata. A função visual deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo linezolida por períodos prolongados (3 meses ou mais) e em todos os pacientes que relatarem novos sintomas visuais independente da duração do tratamento com linezolida.

Caso ocorra neuropatia óptica ou periférica a continuidade do tratamento com linezolida deve ser considerada em relação aos riscos potenciais e os benefícios obtidos pelo processo terapêutico.

Síndrome serotoninérgica - Ocorreram relatos espontâneos de Síndrome serotoninérgica, incluindo casos fatais, associados com a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como, inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), e opioides (vide item 4. Contraindicações e item 6. Interações Medicamentosas).

A menos que clinicamente apropriado e os pacientes sendo cuidadosamente observados para sinais e/ou sintomas de síndrome serotoninérgica ou reações tipo síndrome neuroléptica maligna (tipo-SNM), a linezolida não deve ser administrada a pacientes com síndrome carcinoide e/ou em pacientes tomando qualquer um dos seguintes medicamentos: inibidores de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, buspirona, agonistas dos receptores da serotonina 5-HT1 (triptanos) e opioides, incluindo meperidina (vide item 3. Características Farmacológicas e item 6. Interações Medicamentosas).

Em alguns casos, um paciente já recebendo um antidepressivo serotonérgico ou buspirona pode necessitar de tratamento urgente com linezolida. Se alternativas à linezolida não estão disponíveis e os benefícios potenciais da linezolida

superam os riscos de síndrome serotoninérgica ou reações tipo-SNM, o antidepressivo serotoninérgico deve ser interrompido imediatamente e a linezolida administrada. O paciente deve ser monitorado durante duas semanas (cinco semanas, se a fluoxetina foi tomada) ou até 24 horas após a última dose de linezolida, o que ocorrer primeiro. Os sintomas da síndrome serotoninérgica ou reações tipo-SNM incluem hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonômica e alterações do estado mental que incluem agitação extrema progredindo para delírio e coma. O paciente também deve ser monitorado para sintomas de descontinuação do antidepressivo (ver bula do agente(s) específico(s) para obter uma descrição dos sintomas associados à descontinuação).

No caso em que a administração concomitante de agentes serotoninérgicos e linezolida é clinicamente apropriada, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da Síndrome serotoninérgica, tais como, disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordenação. Se estes sinais ou sintomas ocorrerem deve-se considerar a descontinuação de um ou ambos os medicamentos. Se o agente serotoninérgico é interrompido deve-se observar os sintomas da suspensão.

Foi relatada rabdomiólise com o uso de linezolida. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, a linezolida deve ser descontinuada e a terapia apropriada iniciada.

Hiponatremia e/ou síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) – Foram observados em alguns pacientes tratados com linezolida. Recomenda-se que os níveis séricos de sódio sejam monitorados regularmente em idosos, em pacientes tomando diuréticos e em outros pacientes com risco de hiponatremia.

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

Diarreia associada a *Clostridium difficile* - 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.

Se há suspeita ou confirmação de diarreia associada a *C. difficile*, pode ser necessário interromper o uso de medicamento antibacteriano em curso não dirigido contra *C. difficile*. A administração adequada de eletrólitos e fluidos, suplementação de proteína, tratamento com medicamento antibacteriano do *C. difficile* e avaliação cirúrgica devem ser instituídos como clinicamente indicado.

Acidose láctica - Acidose láctica foi relatada com o uso de linezolida. Pacientes que apresentarem náusea ou vômito recorrente, acidose não explicada ou baixo nível de bicarbonato durante o tratamento com linezolida, devem receber atenção médica imediata.

Convulsões - Houve raros relatos de convulsões em pacientes tratados com linezolida. Na maioria dos casos, já havia um histórico ou fatores de risco de convulsões.

Hipoglicemia – Foram relatados casos pós-comercialização de hipoglicemia sintomática em pacientes com diabetes *mellitus* recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais quando tratados com linezolida, um inibidor da MAO não seletivo, reversível. Alguns inibidores da MAO foram associados com episódios hipoglicêmicos em pacientes diabéticos que receberam insulina ou agentes hipogliêmicos. Embora uma relação causal entre a linezolida e a hipoglicemia não tenha sido estabelecida, os pacientes diabéticos devem ser alertados do potencial de reações hipoglicêmicas quando tratados com linezolida. Se ocorrer hipoglicemia, pode ser necessária uma diminuição da dose de insulina ou do agente hipoglicêmico oral, ou a descontinuação do agente hipoglicemiante oral, insulina ou da linezolida.

Desenvolvimento de resistência bacteriana – Na ausência de infecção bacteriana comprovada, fortemente suspeita ou de indicação profilática, é improvável que a prescrição de linezolida possa oferecer benefício aos pacientes; no entanto, a prescrição de linezolida nesses casos pode aumentar o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Fertilidade, Gravidez e Lactação – Estudos de reprodução realizados em ratos e camundongos tratados com linezolida não mostraram nenhuma evidência de efeitos teratogênicos. Toxicidade fetal leve foi observada em ratos apenas com doses tóxicas maternas. Em ratos, a toxicidade fetal foi manifestada como diminuição do peso corporal fetal e redução da ossificação do esterno (que é muitas vezes visto em associação com redução de pesos corporais). A sobrevida reduzida das crias e atrasos maturacionais leves ocorreram em ratos. Quando acoplado, esses mesmos filhotes mostraram evidências de um aumento relacionado à dose reversível na perda pré-implantação. Não há estudos adequados e bem controlados em gestantes. Portanto, a linezolida deve ser usada durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

A linezolida reduziu a fertilidade de ratos machos.

A linezolida foi 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas – O efeito da linezolida sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado

Este medicamento contém 1,640 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Atenção: contém 45,674 mg de glicose/mL.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A linezolida não é metabolizada de modo detectável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) em ratos 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. A linezolida é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoaminoxidase (MAO). Portanto, alguns pacientes recebendo este medicamento 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 4. Contraindicações e 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 rifampicina diminuiu em média a $C_{máx}$ e a AUC da linezolida em 21% [IC 90%, 15, 27] e 32% [IC 90%, 27, 37], respectivamente. O mecanismo desta interação e seu significado clínico são desconhecidos (vide item 5. Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Lynoz deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C), protegido da luz.
Manter a bolsa protegida da luz dentro do envelope metalizado 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.

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 amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lynoz 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.

Duração e Dosagens Recomendadas

Infecções *	**Dosagens e Vias de Administração**		**Duração recomendada de tratamento**
	Pacientes pediátricos† (do nascimento até 11 anos de idade)	**Adultos e Adolescentes (com 12 anos de idade ou acima)**	
Infecções complicadas de pele e tecidos moles	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10-14 dias consecutivos
Pneumonia adquirida na comunidade, incluindo bacteremia concomitante			
Pneumonia hospitalar			
Infecções enterocócicas resistentes a vancomicina, incluindo bacteremia concomitante	10 mg/kg IV a cada 8 horas	600 mg IV a cada 12 horas	14-28 dias consecutivos
Infecções não complicadas de pele e tecidos moles	< 5 anos: 10 mg/kg IV a cada 8 horas 5-11 anos: 10 mg/kg IV a cada 12 horas	600 mg IV a cada 12 horas	10-14 dias consecutivos
* de acordo com os patógenos designados. † neonatos < 7 dias: a maioria dos neonatos pré-termo < 7 dias de idade (idade gestacional < 34 semanas) apresentam valores menores de depuração sistêmica 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: não é necessário ajuste de dose.

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

Pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.: CL_{CR} < 30 mL/min): não é necessário ajuste de dose. Devido ao significado clínico desconhecido de altas exposições (até 10 vezes) os dois metabólitos principais da linezolida em pacientes com insuficiência renal grave, a linezolida deve ser administrada com cautela nestes pacientes e somente quando os benefícios esperados superarem os riscos teóricos. Como aproximadamente 30% da dose de linezolida é removida durante 3 horas de hemodiálise, a linezolida deve ser administrada após a sessão de diálise em pacientes recebendo tal tratamento. Os principais metabólitos da linezolida são significativamente removidos em alguma extensão 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).

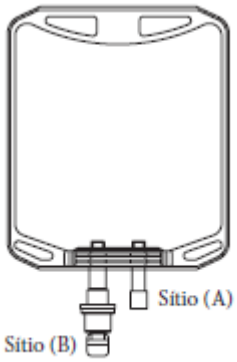
Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose. No entanto, os dados clínicos disponíveis são limitados e, portanto, recomenda-se que a linezolida seja administrada em tais pacientes somente quando o benefício previsto superar o risco teórico (vide item 3. Características Farmacológicas).

INSTRUÇÕES PARA USO E MANUSEIO

Para abrir a embalagem:

1. Rasgue o envoltório externo no picote e remova a bolsa com a solução.
2. Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

ADVERTÊNCIA: Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.



Modo de uso:

1 - Essa linha possui dois sítios diferentes e independentes: um sítio (A) que pode ser utilizado para aspiração da solução e um sítio (B) para conexão do equipo;

2 - Há um lacre de segurança que protege o sítio conexão do equipo (B) e outro lacre de que protege o sítio de aspiração (A) que precisam ser removidos somente no momento do uso. Eles são independentes, portanto, o lacre do sítio de aspiração não precisa ser retirado caso não seja utilizado.;

3 - Colocar a bolsa sobre a bancada;

4 - Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;

5 - Romper o lacre de segurança;

6 - Mesmo após a remoção do lacre, há um disco de elastômero protetor que sela o contato da solução com o ambiente externo;

7 - Introduzir o equipo (consultar as instruções de uso do equipo com o fabricante) no elastômero até conectá-lo totalmente ou até o seu segundo degrau. A conexão resultante deve ser firme e segura;
8 - Durante a introdução do equipo, a pinça rolete e a entrada de ar com filtro, se houver, devem estar fechadas;
9 - Ajustar o nível da solução na câmara gotejadora e realizar o preenchimento do equipo de modo a retirar todo o ar do sistema antes de conectar ao paciente;
10 - Administrar a solução por gotejamento conforme prescrição médica.

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 linezolida 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. 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. 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).

A linezolida solução para infusão é fisicamente incompatível com as seguintes drogas quando em sistema Y: anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, isetionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica e sulfametoxazol/trimetoprima. A linezolida é quimicamente incompatível com a ceftriaxona sódica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações Adversas listadas por Classe de Sistema de Órgãos e frequência de CIOMS em ordem de gravidade médica decrescente ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1,000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	Muito Rara < 1/10,000	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações		Monilíase				
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Trombocitopenia*, Anemia*	Pancitopenia*, Leucopenia*	Anemia sideroblástica*		
Distúrbios do sistema imunológico				Anafilaxia*		
Distúrbios do metabolismo e nutricionais				Acidose lática*		
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia	Convulsões*, Neuropatia periférica*, Alteração do paladar			
Distúrbios oculares			Neuropatia óptica*			
Distúrbios gastrintestinais		Vômito, Diarreia, Náusea, Dor abdominal incluindo cólicas abdominais	Cólicas abdominais[#], Distensão abdominal, Descoloração da língua*	Descoloração superficial dos dentes*		

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Rash*	Distúrbios da pele bolhosa, Reações adversas cutâneas graves, Angioedema*	Necrólise epidérmica tóxica*§, Síndrome de Stevens-Johnson*§ Vasculite de hipersensibilidade *		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				Rabdomiólise*		
Laboratoriais		Testes de função do fígado anormais	Testes hematológicos anormais			

* Reações adversas ao medicamento (RAM) identificadas pós-comercialização.
§ Frequência de RAM representada pelo limite superior estimado do intervalo de confiança de 95% calculado pela "Regra de 3".
# A reação adversa de cólicas abdominais é definida por MedDRA LLT e não por PT.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não foram relatados casos de superdose. 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

Reg. MS Nº 1.0298.0471
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre - MG
CNPJ nº 44.734.671/0025-29
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 28/10/2022.

R_0471_05

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/06/2025	--------	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----------	----------	----------	----------	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções III. Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300mL.

10/11/2023	**1245339/23-1**	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300mL.
26/01/2023	**0081445/23-7**	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300mL.
21/07/2021	**2842726/21-9**	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I. Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosa	VP/VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300mL.

02/02/2021	0428002/21-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I. Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III - Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300 mL.
16/01/2020	0153070/20-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I - Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. Contraindicações 9. Reações adversas	VP/VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300 mL.
27/11/2018	1119402/18-2	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram adequados à Bula Padrão de Zyvox® publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 21/12/2017.	VP/ VPS	Embalagens contendo 1 ou 10 bolsas de 300 mL.