



**Zyvox®**  
**linezolida**

## **PARTE I**

### **IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome:** Zyvox®

**Nome genérico:** linezolida

#### **Formas farmacêuticas e apresentações:**

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

Zyvox® 600 mg em embalagens contendo 10 comprimidos revestidos.

#### **USO ADULTO**

#### **USO PEDIÁTRICO\***

\*vide Posologia.

#### **USO ORAL E POR INFUSÃO INTRAVENOSA**

##### **Zyvox® solução para infusão 2 mg/mL - SISTEMA FECHADO**

#### **Composição:**

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

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

a = para ajuste de pH

Cada comprimido revestido de Zyvox® 600 mg contém 600 mg de linezolida.

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



## PARTE II

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Zyvox® (linezolida) é indicado para o tratamento de infecções, quando se sabe ou se presume que a infecção seja causada por bactérias suscetíveis (sensíveis) à linezolida. Nessas infecções estão incluídas pneumonias (hospitalares ou adquiridas na comunidade), infecções de pele e de tecidos moles (incluindo pé diabético, não associado a osteomielite – infecção do osso) e infecções enterocócicas (causadas por um tipo de bactéria).

Zyvox® é indicado inclusive quando as infecções citadas acima atingem a corrente sanguínea. O tratamento combinado com outro antibiótico pode estar indicado caso se suspeite ou confirme a presença concomitante de outra bactéria que não seja suscetível à linezolida.

Zyvox® solução para infusão deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz. Manter a bolsa na embalagem de alumínio até o momento do uso. O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Zyvox® comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Não se sabe se Zyvox® é excretado no leite humano. Os dados obtidos em animais sugerem que a linezolida pode passar para o leite materno e, por essa razão, a amamentação deve ser interrompida antes do uso pela lactante.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja usando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Zyvox®.

Zyvox® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer componente da fórmula.

O tratamento com agentes antibacterianos, incluindo linezolida, altera a flora normal do cólon (intestino), resultando em um supercrescimento da bactéria *C. difficile*. A



diarréia associada a *Clostridium difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarréia após o uso de antibióticos. É necessário cuidado médico e acompanhamento nestes casos.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Zyvox®, tais como: dor, câibras e distensão abdominal, diarréia, náuseas, vômitos, monilíase (infecção por um tipo de fungo do gênero *Candida*), testes hematológicos (sangue) e de função hepática (fígado) anormais, dor de cabeça, alterações de paladar. Outras reações adversas descritas com a utilização de Zyvox® foram: anemia reversível, leucopenia (diminuição do número de leucócitos do sangue; os leucócitos são células que participam no processo de defesa imunológica do organismo), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas; as plaquetas participam no processo de coagulação do sangue), pancitopenia (diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)), neuropatia (doença que afeta um ou vários nervos) óptica e periférica, anafilaxia (reação de hipersensibilidade, conhecida popularmente como alérgica), acidose láctica (acúmulo de ácido láctico no corpo), convulsões, *rash* (erupção cutânea), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), alterações cutâneas (na pele) bolhosas, tais como aqueles descritos como síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo). Raros casos de descoloração da língua e dos dentes foram relatados.

É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. Zyvox® deve ser usado com cuidado especial em pacientes com alto risco de morte por infecções sistêmicas.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**



## PARTE III

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### 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 protéica bacteriana através de um mecanismo de ação singular. A linezolida liga-se aos sítios do ribossomo bacteriano (23S da subunidade 50S) e impede a formação de um complexo de iniciação 70S funcional, essencial para o processo de transcrição.

#### Suscetibilidade

Somente microrganismos relevantes às indicações clínicas estão presentes a seguir:

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

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

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

#### Parâmetros de avaliação



Os seguintes valores da MIC separam as cepas isoladas sensíveis das cepas isoladas não sensíveis:

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

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

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

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

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

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

## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção

A linezolida é absorvida rápida e extensivamente após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração e a biodisponibilidade oral absoluta (equivalência dos níveis séricos atingidos com as doses oral e intravenosa) é completa (aproximadamente 100%). A absorção a partir da suspensão oral é semelhante a obtida com os comprimidos revestidos e não é afetada significativamente por alimentos.

A C<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> (média e desvio padrão) da linezolida plasmática no estado de equilíbrio foram determinadas em 15,1 (2,5) mg/L e 3,68 (2,68) mg/L, respectivamente, após administrações intravenosas de 600 mg, a cada 12 horas.

Em outro estudo com dose oral de 600 mg a cada 12 horas, a C<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> foram determinadas em 21,2 (5,8) mg/L e 6,15 (2,94) mg/L, respectivamente, no estado de



equilíbrio. As condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no segundo dia de tratamento.

### Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio é, em média, de 40 a 50 litros em adultos saudáveis e aproxima-se do volume de água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 31% e não é dependente da concentração plasmática.

As concentrações da linezolida foram determinadas em vários fluidos em estudos com número limitado de voluntários após a administração de doses múltiplas. As razões da linezolida na saliva e no suor em relação ao plasma foram 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respectivamente. As mesmas razões para a secreção líquida de revestimento epitelial e para as células alveolares do pulmão, quando medidas na concentração máxima em estado de equilíbrio dinâmico, foram 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respectivamente.

Informações sobre a farmacocinética em pacientes pediátricos com derivação ventrículo-peritoneal mostraram concentrações variáveis de linezolida no fluido cerebrospinal após dose únicas e múltiplas de linezolida. As concentrações terapêuticas não foram alcançadas ou mantidas no fluido cerebrospinal. Portanto, o uso da linezolida para tratamento empírico de pacientes pediátricos com infecções do sistema nervoso não é recomendado.

### 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.

### Eliminação

Em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada, a linezolida é excretada na urina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) e como PNU-142300 (10%), no estado de equilíbrio. Nenhuma concentração do fármaco inalterado é encontrada nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são excretados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A meia-vida de eliminação é, em média, de cinco a sete horas.

A depuração não renal responde por cerca de 65% da depuração total da linezolida. Observa-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com o aumento das doses de linezolida. Isso parece ser devido à depuração renal e não renal menores na presença de concentrações mais elevadas de linezolida. Entretanto, a diferença na depuração é pequena e, aparentemente, não se reflete na meia-vida de eliminação.

### **Populações Especiais**

A  $C_{máx}$  e o volume de distribuição ( $V_{ss}$ ) da linezolida são similares independente da idade nos pacientes pediátricos. Porém, a depuração da linezolida varia em função da idade. Com exceção dos neonatos pré-termo menores que uma semana da idade, a depuração é mais rápida em grupos de pacientes mais jovens, entre 1 semana e 11 anos de idade, resultando numa área sob a curva (AUC) e meia-vida menores que em adultos. A depuração da linezolida diminui gradativamente com o aumento da idade dos pacientes pediátricos e em



pacientes adolescentes o valor médio da depuração se aproxima do observado na população adulta.

### **Neonatos, crianças e adolescentes**

Em neonatos de até 1 semana, a depuração sistêmica da linezolida (baseado no peso corporal) aumenta rapidamente na primeira semana de vida. Portanto, neonatos recebendo doses de 10 mg/kg a cada 8 horas terão maior exposição sistêmica no primeiro dia após o nascimento. Entretanto, não se espera acúmulo excessivo com esta dosagem durante a primeira semana de vida devido ao aumento da depuração durante este período.

Em crianças de 1 semana a 12 anos de idade, a administração de 10 mg/kg a cada 8 horas resultou em exposição semelhante a obtida em adultos recebendo 600 mg a cada 12 horas.

Crianças e adolescentes (< 18 anos de idade): em adolescentes (12 a 17 anos), a farmacocinética da linezolida foi similar a de adultos após uma dose de 600 mg. Portanto, adolescentes recebendo 600 mg a cada 12 horas apresentam exposição similar à observada em adultos recebendo a mesma dose.

### **Idosos**

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

### **Mulheres**

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

### **Pacientes com insuficiência renal**

Após dose única de 600 mg, houve um aumento de 7 a 8 vezes na exposição aos 2 principais metabólitos da linezolida no plasma de pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.: depuração de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, não houve aumento na AUC do fármaco inalterado. Embora haja remoção dos principais metabólitos da linezolida por hemodiálise, os níveis plasmáticos dos metabólitos após dose única de 600 mg foram consideravelmente mais altos após diálise do que aqueles observados em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada.

Em 24 pacientes com insuficiência renal grave, 21 destes estavam sob hemodiálise regular, picos de concentrações plasmáticas dos 2 principais metabólitos após vários dias de tratamento foi cerca de 10 vezes as concentrações observadas em pacientes com função renal normal. Nível de pico plasmático da linezolida não foi afetado.

O significado clínico destes achados não foi estabelecido, assim como o limite de segurança (vide "Posologia").

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, pois a depuração renal é independente da depuração de creatinina. Observou-se,



contudo, que aproximadamente 30% do nível sérico é removido durante uma sessão de hemodiálise. Assim, a linezolida deve ser administrada preferencialmente após a diálise.

### **Pacientes com insuficiência hepática**

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

### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

A fertilidade e reprodução de ratos machos em níveis de exposição aproximadamente iguais aos valores esperados em humanos foram reduzidas pela linezolida, em animais sexualmente maduros, estes efeitos foram reversíveis. Os efeitos reversíveis sobre a fertilidade foram mediados por alterações na espermatogênese. Os espermatozoides afetados continham mitocôndrias formadas e orientadas de forma anormal e não eram viáveis. A presença de esperma anormal no epidídimo foi acompanhada por hipertrofia epitelial e hiperplasia. Não foi observado hipertrofia epididimal em cães tratados por 1 mês, embora as alterações de testículos, epidídimo e peso da próstata tenham sido aparentes.

Uma leve diminuição da fertilidade após tratamento oral foi apresentada por ratos adultos sexualmente maduros assim como ratos jovens, que receberam tratamento durante o período de desenvolvimento sexual (50 mg/kg/dia do dia 7 ao 36 pós-natal e 100 mg/kg/dia do dia 37 ao 55), com níveis de exposição de até 1,7 vezes a média da AUC em pacientes pediátricos de 3 meses a 11 anos. A diminuição da fertilidade não foi observada após tratamento *in utero* de curto prazo durante o início do período neonatal (dia 6 da gestação até dia 5 pós-natal), exposição neonatal (dia 5 a 21 pós-natal), ou exposição juvenil (dia 22 a 35 pós-natal). Foram observadas reduções reversíveis na motilidade e morfologia dos espermatozoides em ratos após tratamento durante os dias 22 a 35 pós-natal.

Os estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos e ratos não apresentaram evidências de efeito teratogênico para níveis de exposição até 4 vezes aos utilizados em humanos.

Entretanto, as mesmas concentrações de linezolida causaram toxicidade materna em camundongos e foram observados aumento na mortalidade de embriões, incluindo perda total da prole, pesos corporais fetais reduzidos e exacerbação da predisposição genética normal a variações esternas 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, sobrevivência reduzida da prole e retardos leves da maturação. Quando do acasalamento, esses mesmos filhotes apresentaram evidências de aumento da perda na fase de pré-implantação com correspondente diminuição de fertilidade, e esse achado foi relacionado com a dose e reversível após interrupção.

A linezolida e seus metabólitos são excretados no leite de ratas lactantes e as concentrações observadas foram maiores do que no plasma materno.



A linezolida não foi teratogênica em coelhos quando administrada a cada 12 horas com dose oral total de até 15 mg/kg/dia (0,06 vezes a exposição clínica, baseado na AUC). A toxicidade materna (sinais clínicos, redução do ganho de peso corpóreo e consumo de alimento) ocorreu a 5 e 15 mg/kg/dia, e redução de peso corpóreo fetal ocorreu a 15 mg/kg/dia. A exposição a linezolida foi menor devido a sensibilidade característica dos coelhos aos antibióticos.

A linezolida produziu mielossupressão reversível em ratos e cães adultos e jovens.

Em ratos recebendo 80 mg/kg/dia de linezolida oralmente por 6 meses foi observado degeneração axonal mínima a leve, não-reversível, do nervo ciático. Também foi observada degeneração mínima do nervo ciático em 1 macho nesta mesma dose após 3 meses em necropsia interina. A avaliação morfológica dos tecidos fixados por perfusão foi conduzida para investigar a evidencia de degeneração do nervo óptico. Foi evidenciado degeneração do nervo óptico (mínima a moderada) em 2 ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia de linezolida por 6 meses, mas a relação direta com o medicamento foi equivocada devido a natureza precisa do achado e sua distribuição assimétrica. A degeneração do nervo foi comparável microscopicamente a relatos espontâneos de degeneração unilateral do nervo óptico em ratos “idosos” e pode ser uma exacerbação de uma alteração de fundo comum.

## INDICAÇÕES

Zyvox® (linezolida) está indicado no tratamento de infecções presumidas ou comprovadamente causadas por bactérias sensíveis (veja o espectro de ação no item "Propriedades Farmacodinâmicas – Sensibilidade"). Entre estas infecções bacterianas se destacam as associadas com bacteremia concomitante, como por exemplo:

- Pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (incluindo aquelas relacionadas à ventilação mecânica) ou comunitário;
- Infecções de pele e de partes moles complicadas (incluindo pé diabético sem osteomielite concomitante) e não-complicadas;
- Infecções enterocócicas, incluindo aquelas causadas por cepas de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina.

Zyvox® é ativo somente contra bactéria Gram-positivas. Zyvox® não tem atividade contra patógenos Gram-negativos. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacodinâmicas”).

## CONTRA-INDICAÇÕES

**Zyvox® (linezolida) é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à linezolida ou a qualquer um dos componentes da fórmula.**

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Gerais

Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo linezolida, que pode ser dependente da duração da terapia com linezolida. Deve-se considerar a monitoração com hemograma completo de



pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preexistente, que receberem, concomitantemente, medicações que possam diminuir os níveis de hemoglobina, a contagem ou a função das plaquetas ou que receberem linezolida por mais de 2 semanas.

Relatou-se a ocorrência de colite pseudomembranosa, de grau leve a risco de morte, com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a linezolida. Por essa razão, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano.

Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo linezolida, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem requerer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário uma vez que houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos.

O uso dos antibióticos pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos não-sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Neuropatia periférica e óptica foram relatadas em pacientes tratados com Zyvox® (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.

Caso surjam sintomas de insuficiência visual, como alterações na acuidade visual, visão de cores, visão embaçada ou defeito no campo visual, é recomendada uma avaliação oftálmica imediata. A função visual deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo Zyvox® por períodos prolongados (3 meses ou mais) e em todos os pacientes que relatarem novos sintomas visuais relacionados a duração do tratamento com linezolida. Caso ocorra neuropatia óptica ou periférica a continuidade do tratamento com Zyvox® deve ser considerada em relação aos riscos potenciais e os benefícios obtidos pelo processo terapêutico.

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

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

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

Ocorreram relatos espontâneos de Síndrome serotoninérgica com a co-administração de linezolida e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como, inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).



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

Zyvox® não tem atividade clínica contra patógenos Gram-negativos e não é indicado para o tratamento de infecções Gram-negativas. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. Zyvox® deve ser usado com cuidado especial em pacientes com alto risco de morte por infecções sistêmicas, tais como aquelas infecções relacionadas aos cateteres venosos centrais nas unidades de terapia intensiva. Zyvox® não está aprovado para o tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter.

### **Estudo Clínico de infecções Gram-positivas da corrente sanguínea relacionadas ao cateter**

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

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

### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

Não se dispõe de dados adequados do uso da linezolida em gestantes. Os estudos em animais demonstraram efeitos no sistema reprodutor. O risco potencial para humanos é desconhecido. Assim sendo, não se recomenda o uso de Zyvox® durante a gravidez. Quando seu uso for considerado necessário deve-se julgar que o benefício esperado supere o risco potencial, levando-se em conta a importância do uso de Zyvox® para a mãe.

A linezolida é transferida para o leite materno de ratas de laboratório. Não se sabe se a linezolida é excretada no leite humano. Portanto, deve-se ter cautela quando linezolida é administrada a mulheres lactantes.

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

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**



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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A linezolida não é metabolizada de modo detectável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não induz nem inibe as atividades das isoformas de CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por essa razão, não são esperadas interações medicamentosas induzidas por CYP-450 com a linezolida. Fármacos como a varfarina e a fenitoína, que são substratos de CYP2C9, podem ser administrados com a linezolida, sem alterações no esquema posológico.

Zyvox® (linezolida) é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoaminoxidase (MAO). Portanto, alguns paciente recebendo Zyvox® podem apresentar aumento leve e reversível da resposta pressórica induzida pela pseudoefedrina ou fenilpropanolamina. As doses iniciais de fármacos adrenérgicos, como a dopamina ou agonistas da dopamina, devem ser reduzidas e ajustadas para se alcançar a resposta desejada.

Relatos espontâneos muito raros de Síndrome serotoninérgica foram relatados com a co-administração de linezolida e agentes serotoninérgicos (vide “Advertências e Precauções”).

*Antibióticos:* não foram observadas interações nos estudos de farmacocinética com o aztreonam ou a gentamicina.

## REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos: as reações adversas consideradas relacionadas ao medicamento em estudos clínicos controlados com incidência de pelo menos 1% foram:

*Gastrintestinal:* dor, câibras e distensão abdominal, diarréia, náusea e vomito;

*Infecções:* monilíase;

*Laboratoriais:* testes hematológicos e hepáticos anormais.

*Sistema Nervoso:* cefaléia e alterações de paladar.

### Pós-comercialização

Sangue e sistema linfático: anemia reversível, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia;

Ocular: neuropatia óptica, algumas vezes progredindo para perda de visão, foi relatada em pacientes tratados com linezolida. Estes relatos foram principalmente em pacientes tratados por períodos mais longos do que a duração máxima recomendada de 28 dias (vide “Advertências e Precauções”).

Imunológico: anafilaxia;

Endócrino: acidose láctica (vide “Advertências e Precauções”);

Nervoso: neuropatia periférica, convulsões (vide Advertências e Precauções)



Pele: *rash*, angioedema, raros relatos de alterações cutâneas bolhosas, tais como aqueles descritos como síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinal: descoloração da língua e descoloração superficial dos dentes foram relatadas raramente com o uso de linezolida. A descoloração foi removida com limpeza dental profissional (descamação manual) nos casos com desfecho conhecido.

## POSOLOGIA

Zyvox® (linezolida), nas apresentações de solução para infusão, comprimidos revestidos, pode ser utilizado tanto como tratamento inicial quanto para a substituição ou continuidade de outros tratamentos em infecções bacterianas (vide “Indicações”). Os pacientes que iniciam o tratamento com a formulação parenteral podem passar a receber a formulação oral, quando clinicamente indicado. Nessas circunstâncias, não é necessário ajuste posológico, visto que a linezolida possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%.

A solução para infusão deve ser administrada durante 30 a 120 minutos. Os comprimidos revestidos podem ser administrados com ou sem alimentos.

A dose recomendada de linezolida deve ser administrada por via intravenosa ou por via oral, duas vezes ao dia para pacientes adultos e três vezes ao dia na faixa etária pediátrica.

### Duração e dosagens recomendadas

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

‡ administração oral utilizando Zyvox® comprimidos revestidos.

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

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais”).

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 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 supere o risco teórico (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais”).

## Instruções para uso e manuseio

### Solução para infusão

Remova a embalagem de papel laminado quando estiver pronto para ser usado. Verifique se existe vazamento apertando a bolsa firmemente. Se houver qualquer vazamento, não utilize a bolsa, pois a esterilidade pode ter sido afetada. Toda solução não utilizada deve ser desprezada.

Administre a solução para infusão intravenosa em um período de 30 a 120 minutos. **Não utilize as bolsas de infusão intravenosa em conexões seriadas.** Não introduza aditivos na solução. Se a infusão de Zyvox® for realizada concomitantemente à administração de outro fármaco, cada fármaco deve ser administrado separadamente, de acordo com as doses recomendadas e a via de administração para cada produto.



Não reconecte as bolsas parcialmente usadas. A solução para infusão é compatível com as seguintes soluções: dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, Ringer-lactato para injeção (Solução de Hartmann para injeção).

## Incompatibilidade

### Solução para infusão

Não introduza aditivos na solução. Se a infusão de Zyvox® for realizada concomitantemente à administração de outros fármacos, cada fármaco deve ser administrado separadamente, de acordo com as doses recomendadas e a via de administração para cada produto.

Do mesmo modo, se for necessário usar o mesmo cateter intravenoso para a infusão seqüencial de várias drogas, o cateter deve ser lavado antes e depois da administração da linezolida, com pequeno volume de uma solução de infusão compatível. **A solução para infusão é fisicamente incompatível com os seguintes compostos: anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, isetionato de pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica e sulfametoxazol/trimetoprima e quimicamente incompatível com a ceftriaxona sódica.**

## Precauções especiais para armazenamento

### Solução para infusão

Manter a bolsa protegida da luz dentro da embalagem de papel laminado e caixa até o momento do uso. Nessas condições a solução é estável de acordo com o prazo de validade descrito na embalagem externa, antes da abertura da bolsa. Usar imediatamente após a abertura. Se não for usada imediatamente, nas condições de armazenamento recomendadas, não se garantem a eficácia e principalmente a segurança de uso de Zyvox® solução para infusão.

## Uso em Pacientes Idosos

Aos pacientes idosos aplicam-se todas as recomendações descritas acima.

## **SUPERDOSAGEM**

Não foram relatados casos de superdosagem. Entretanto, as seguintes informações podem ser úteis:

Recomenda-se tratamento de suporte, juntamente com a manutenção da filtração glomerular. Aproximadamente 30% de uma dose de linezolida é removida pela hemodiálise.



#### PARTE IV

**MS - 1.0216.0177**

**Farmacêutica Responsável:** Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Número de lote e data de validade: vide embalagem externa.

#### **Solução para infusão**

**Fabricado por:**

Fresenius Kabi Norge AS  
Halden – Noruega

**Embalado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Guarulhos – SP

#### **Comprimidos revestidos**

**Fabricado por:**

Pfizer Pharmaceuticals LLC  
Arecibo – Porto Rico

**Embalado por:**

Pharmacia & Upjohn Co.  
Kalamazoo, Michigan - EUA

**Distribuído por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.  
Av. Monteiro Lobato, 2.270  
CEP 07190-001 – Guarulhos - SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69  
Indústria Brasileira.

**Fale Pfizer 0800-16-7575**

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

ZYV08