

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zyvoxid 600 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 600 mg de linezolida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos brancos, ovais, com a gravação "ZYV" numa face e "600" na outra.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Pneumonia nosocomial

Pneumonia adquirida na comunidade

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

Linezolida não é ativa contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativos. Tem de ser iniciada terapêutica concomitante específica para microrganismos Gram negativos, se for documentada ou se existir suspeita de infeção por agente patogénico Gram negativo.

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

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

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

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

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

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

No início da terapêutica com Zyvoxid pode utilizar-se a solução para perfusão, os comprimidos revestidos por película ou a suspensão oral. Os doentes que iniciem o tratamento com a formulação parentérica podem mudar para qualquer uma das apresentações orais, quando clinicamente indicado. Neste caso, não são necessários ajustes posológicos, uma vez que linezolida tem uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%.

#### Posologia recomendada e duração do tratamento nos adultos:

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

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

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

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

A posologia recomendada para a solução para perfusão e para os comprimidos/granulado para suspensão oral é idêntica e é a seguinte:

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

#### População pediátrica:

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

#### Idosos:

Não é necessário ajuste posológico.

#### Compromisso renal:

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

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

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

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

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

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

Compromisso hepático:

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

Modo de administração

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

Via de administração: via oral.

Os comprimidos revestidos por película podem ser administrados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

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

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

A não ser que existam condições para a observação regular e monitorização da tensão arterial, não se deve administrar linezolida a doentes com os estados clínicos ou com a medicação concomitante seguidamente mencionados:

- Doentes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tireotoxicose, depressão bipolar, distúrbio esquizoafetivo, estados confusionais agudos.
- Doentes sujeitos à seguinte medicação: inibidores da recaptção da serotonina (ver secção 4.4), antidepressivos tricíclicos, agonistas do recetor da serotonina 5-HT<sub>1</sub> (triptanos), agentes com ações simpaticomiméticas diretas e indiretas (incluindo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), agentes vasopressores (por ex., adrenalina, noradrenalina), agentes dopaminérgicos (por ex., dopamina, dobutamina), petidina ou bupiriona.

Existem dados em animais que sugerem que linezolida e os seus metabolitos podem passar para o leite materno; assim, deve-se suspender o aleitamento antes da administração e durante o tratamento (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Mielossupressão

Foram notificados casos de mielossupressão (incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) em doentes a quem foi administrado linezolida. Nos casos em que se conhece o resultado final, quando a terapêutica com linezolida foi suspensa, os parâmetros hematológicos afetados elevaram-se até aos níveis apresentados antes do tratamento. O risco de aparecimento destes efeitos parece estar relacionado com a duração do tratamento. Os doentes idosos tratados com linezolida podem estar em maior risco de sofrer discrasias sanguíneas do que os doentes mais jovens. A trombocitopenia pode ocorrer mais frequentemente em doentes com insuficiência renal grave, quer estejam ou não a fazer diálise. Assim, devem monitorizar-se regularmente os parâmetros hematológicos em doentes: que tenham anemia, granulocitopenia ou trombocitopenia pré-existent; que estejam a receber

medicação concomitante que possa diminuir os níveis de hemoglobina, diminuir os parâmetros hematológicos ou afetar a contagem ou a função das plaquetas; que tenham insuficiência renal grave; que estejam em tratamento por mais de 10-14 dias. Linezolida só deve ser administrado a estes doentes quando for possível a monitorização regular dos níveis de hemoglobina, parâmetros hematológicos, e contagem de plaquetas.

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

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

Em estudos de uso compassivo registou-se uma maior incidência de anemia grave em doentes tratados com linezolida por período de tempo superior ao máximo recomendado de 28 dias. Estes doentes necessitaram de transfusão sanguínea com maior frequência. Durante o período pós-comercialização registaram-se igualmente casos de anemia que necessitaram de transfusão, dos quais a maioria ocorreu em doentes tratados com linezolida por mais de 28 dias.

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

#### Desequilíbrio na mortalidade num ensaio clínico com doentes com infeções sanguíneas Gram positivas relacionadas com cateter

Foi observado um excesso de mortalidade em doentes tratados com linezolida, relativamente a vancomicina/dicloxacilina/oxacilina, num estudo de desenho aberto conduzido em doentes graves com infeções intravasculares relacionadas com cateter [78/363 (21,5%) vs. 58/363 (16%)]. O principal fator que influenciou a taxa de mortalidade foi o *status* de infeção no grupo de Gram positivos na *baseline*. As taxas de mortalidade foram semelhantes nos doentes com infeções causadas apenas por microrganismos Gram positivos (*odds ratio* 0,96; intervalo de confiança 95%: 0,58-1,59), mas foram significativamente superiores ( $p=0,0162$ ) no braço de tratamento de linezolida, em doentes com qualquer outro agente patogénico ou sem agente patogénico na *baseline* (*odds ratio* 2,48; intervalo de confiança de 95%: 1,38-4,46). O maior desequilíbrio ocorreu durante o tratamento e nos 7 dias após a descontinuação do fármaco em estudo. Um número superior de doentes no braço de tratamento com linezolida adquiriu agentes patogénicos Gram negativos durante o estudo e morreu por infeções provocadas por agentes patogénicos Gram negativos e polimicrobianas. Como tal, nas infeções complicadas da pele e tecidos moles, linezolida deverá apenas ser utilizado em doentes com infeção concomitante por microrganismos Gram negativos, conhecida ou possível, se não existirem alternativas terapêuticas disponíveis (ver secção 4.1). Nestas circunstâncias, deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram negativos.

#### Diarreia e colite associada a antibióticos

Foram notificados casos de diarreia e colite associadas a antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa e diarreia associada a *Clostridium difficile*, em associação com o uso de quase todos os antibióticos, incluindo linezolida podendo variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. Por isso, é importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvem diarreia grave durante ou após o tratamento com linezolida. Se se suspeitar ou confirmar diarreia ou colite associada a antibióticos, o tratamento em curso com os agentes antibacterianos, incluindo linezolida, deve ser suspenso e medidas terapêuticas adequadas

devem ser iniciadas imediatamente. Nesta situação estão contraindicados os fármacos inibidores do peristaltismo.

#### Acidose láctica

Foram notificados casos de acidose láctica com a utilização de linezolida. Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas de acidose metabólica, incluindo náuseas ou vômitos recorrentes, dor abdominal, baixo nível de bicarbonato ou hiperventilação durante o tratamento com linezolida deverão ser alvo de cuidados médicos imediatos. Se a acidose láctica ocorrer, deve avaliar-se os benefícios da continuação da utilização da linezolida, contra os potenciais riscos.

#### Disfunção mitocondrial

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

#### Síndrome da serotonina

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

#### Neuropatia periférica e ótica

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

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

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

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

#### Convulsões

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

#### Inibidores da Monoaminoxidase

Linezolida é um inibidor reversível não seletivo da monoaminoxidase (IMAO); no entanto, nas doses utilizadas para a terapêutica antibacteriana, não exerce efeitos antidepressivos. Existem dados muito limitados dos estudos de interação com outros fármacos e sobre a

segurança de linezolida quando administrado a doentes com doenças subjacentes e/ou medicação concomitante que os possam pôr em risco pela inibição da MAO. Deste modo, não se recomenda a utilização de linezolida nestas circunstâncias, a não ser que seja possível a observação e monitorização cuidadosas do doente (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Utilização com alimentos ricos em tiramina

Os doentes devem ser avisados para não consumirem grandes quantidades de alimentos ricos em tiramina (ver secção 4.5).

#### Superinfecção

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

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

#### Populações especiais

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

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

#### Compromisso na fertilidade

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

#### Ensaio clínico

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

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Inibidores da monoaminoxidase

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

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

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

médios da pressão arterial sistólica na ordem dos 30-40 mm Hg, em comparação com aumentos de 11-15 mm Hg com linezolida administrado isoladamente, 14-18 mm Hg tanto com a pseudoefedrina como com a fenilpropanolamina administradas isoladamente, e 8-11 mm Hg com placebo. Não se realizaram estudos semelhantes em indivíduos hipertensos. Recomenda-se que sejam determinadas cuidadosamente as doses dos fármacos com ação vasopressora, incluindo agentes dopaminérgicos, de modo a atingir a resposta desejada quando coadministrados com linezolida.

#### Potenciais interações serotoninérgicas

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

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

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

#### Utilização com alimentos ricos em tiramina

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

#### Fármacos metabolizados pelo citocromo P450

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

#### Rifampicina

Foi estudado o efeito da rifampicina na farmacocinética de linezolida em dezasseis voluntários adultos do sexo masculino, saudáveis, quando administrada linezolida 600 mg duas vezes ao dia durante 2,5 dias, com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia durante 8 dias. A rifampicina reduziu a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC de linezolida numa média de 21% [IC 90%, 15, 27] e numa média de 32% [IC 90%, 27, 37], respetivamente. É desconhecido o mecanismo desta interação e o seu significado clínico.

#### Varfarina

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

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

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

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

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

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

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

Os doentes devem ser advertidos quanto ao risco potencial de ocorrerem tonturas ou sintomas de perturbações visuais (como descritas na secção 4.4 e 4.8) durante a administração de linezolida e devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se ocorrer algum destes sintomas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A tabela abaixo fornece uma listagem das reações adversas com a frequência baseada em todos os dados de causalidade provenientes de ensaios clínicos, envolvendo mais de 2000 doentes adultos que receberam as doses recomendadas de linezolida até 28 dias. As mais frequentemente notificadas foram diarreia (8,4%), cefaleias (6,5%), náuseas (6,3%) e vômitos (4,0%).

Os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente relacionados com o fármaco, que provocaram a suspensão da terapêutica, foram cefaleias, diarreia, náuseas e vômitos. Cerca de 3% dos doentes suspenderam o tratamento por apresentarem acontecimentos adversos relacionados com o fármaco.

Reações adversas adicionais, notificadas na experiência pós-comercialização, estão incluídas na tabela com uma frequência “Desconhecida”, já que a atual frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

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

<b>Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raros (<math>\geq 1/10.000</math>) a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Muito raros (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
<b>Infeções e infestações</b>	candidíase, candidíase oral, candidíase	vaginite	colite associada ao antibiótico, incluindo colite pseudomembran		

<b>Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raros (≥ 1/10.000) a &lt; 1/1.000)</b>	<b>Muito raros (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
	vaginal, infecções fúngicas.		osa*		
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	anemia*†	leucopenia*, neutropenia, trombocitopenia*, eosinofilia	pancitopenia*		mielossupressão*, anenia sideroblástica*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>					anafilaxia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		hiponatremia			acidose láctica*,
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	insónia				
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	cefaleia, alterações do paladar (gosto metálico), tonturas	convulsões*, hipoestesia, parestesia			síndrome da serotonina**, neuropatia periférica*
<b>Afeções oculares</b>		visão turva*	alteração no campo visual*		neuropatia ótica*, neurite ótica*, perda de visão*, alteração na acuidade visual*, alteração na cor da visão*
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>		acufenos			
<b>Cardiopatias</b>		arritmia (taquicardia)			
<b>Vasculopatias</b>	hipertensão	ataque isquémico transitório, flebite, tromboflebite			
<b>Doenças gastrointestinais</b>	diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal generalizada ou localizada, obstipação, dispepsia	Pancreatite, gastrite, distensão abdominal xerostomia, glossite, fezes soltas, estomatite, distúrbio ou alteração da coloração da língua	alteração da coloração superficial do dente		

<b>Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raros (<math>\geq 1/10.000</math>) a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Muito raros (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	testes de função hepática alterados; Aumento da AST, ALT ou fosfatase alcalina	aumento da bilirrubina total			
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	prurido, erupção cutânea	urticária, dermatite, diaforese			afeções cutâneas bolhosas semelhantes às descritas na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, angioedema, alopecia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	aumento da BUN (azoto ureico)	insuficiência renal, creatinina aumentada, poliúria			
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>		distúrbio vulvovaginal			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	pirexia, dor localizada	arrepios, fadiga, dor no local de injeção, aumento da sede,			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<u>Químicos</u> Aumento da LDH, creatinina cinase, lipase, amilase ou glicemia não em jejum. Diminuição das proteínas totais, albumina, sódio ou cálcio. Aumento ou diminuição do potássio ou bicarbonato.	<u>Químicos</u> Aumento do sódio ou cálcio. Diminuição da glicemia não em jejum. Aumento ou diminuição dos cloretos.			

<b>Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raros (≥ 1/10.000) a &lt; 1/1.000)</b>	<b>Muito raros (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)</b>
	<u>Hematologia</u> Aumento dos neutrófilos ou eosinófilos. Diminuição da hemoglobina, hematócrito ou contagem das células da linhagem vermelha. Aumento ou diminuição das plaquetas ou da contagem das células da linhagem branca.	<u>Hematologia</u> Aumento da contagem dos reticulócitos. Diminuição dos neutrófilos			

\*Ver secção 4.4

\*\*Ver secção 4.3 e 4.5

†Ver abaixo

As reações adversas da linezolida que se seguem foram consideradas graves em casos raros: dor abdominal localizada, acidentes isquémicos transitórios e hipertensão.

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

#### População pediátrica

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

(preferencialmente)  
ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não se conhece antídoto específico.

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Outros antibacterianos. Código ATC: J01X X08

#### Propriedades gerais

Linezolida é um agente antibacteriano sintético, que pertence a uma nova classe de antimicrobianos, as oxazolidinonas. Apresenta atividade *in vitro* contra bactérias aeróbicas Gram-positivas e microrganismos anaeróbios. Linezolida inibe seletivamente a síntese das proteínas bacterianas através de um mecanismo de ação único. Especificamente, liga-se a um local do ribossoma bacteriano (23S, da subunidade 50S) e evita a formação de um complexo de iniciação funcional 70S, que é um componente essencial do processo de tradução.

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

#### Limites

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para estafilococos e enterococos são Suscetível  $\leq 4$  mg/l e Resistente  $> 4$  mg/l. Para estreptococos (incluindo *S. pneumoniae*) os limites são Suscetível  $\leq 2$  mg/l e Resistente  $> 4$  mg/l.

Os limites da CIM não relacionados com espécies são Suscetível  $\leq 2$  mg/L e Resistente  $> 4$  mg/L. Os limites não relacionados com espécies foram determinados, principalmente, com base nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica e são independentes da distribuição das CIM de espécies específicas. Estes limites devem ser utilizados apenas em microrganismos

para os quais não foi atribuído um limite específico, e não para as espécies em que o teste de suscetibilidade não é recomendado.

### Suscetibilidade

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

Categoria
<p><u>Organismos suscetíveis</u></p> <p><b>Aeróbios Gram-positivos:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Staphylococci coagulase negativos <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* Streptococci do grupo C Streptococci do grupo G</p> <p><b>Anaeróbios Gram-positivos:</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Espécie <i>Peptostreptococcus</i></p>
<p><u>Organismos resistentes</u></p> <p><i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Espécie <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Espécie <i>Pseudomonas</i></p>

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

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

### Resistência

#### Resistência cruzada

O mecanismo de ação de linezolida difere do das outras classes de antibióticos. Estudos *in vitro* com isolados clínicos (incluindo Staphylococci resistentes à meticilina, Enterococci resistentes à vancomicina e Streptococci resistentes à penicilina e eritromicina), indicam que linezolida é normalmente ativo contra organismos que são resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos.

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

Tal como documentado com outros antibióticos, quando utilizados em doentes com infeções difíceis de tratar e/ou durante longos períodos, foram observadas diminuições emergentes da suscetibilidade ao linezolid. Foi notificada resistência ao linezolid em enterococos, *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos. Este facto tem sido geralmente associado a tratamentos prolongados e à presença de materiais prostéticos ou de abscessos não drenados. É importante enfatizar as políticas de controlo de infeções, quando os microrganismos resistentes a antibióticos são detetados no hospital.

#### Informação dos ensaios clínicos

Estudos na população pediátrica:

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O Zyvoxid contém principalmente (S)-linezolid, que é biologicamente ativo e é metabolizado para formar derivados inativos.

#### Absorção

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

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

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

#### Distribuição

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

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

Num pequeno estudo em indivíduos com derivações ventrículo-peritoneais e meninges essencialmente não inflamadas, a razão de linezolid no fluido cerebrospinal para o plasma na  $C_{max}$  foi 0,7:1,0 após múltiplas administrações de linezolid.

#### Biotransformação

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

#### Eliminação

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

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

#### Populações especiais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

Linezolida provocou mielossupressão reversível em ratos e cães.

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo dos comprimidos:  
Amido de milho (derivado do milho)  
Celulose microcristalina (E460)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Carboximetilamido sódico tipo A  
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento:  
Opadry Branco YS-1-18202-A (e), constituído por:  
Hidroxipropilmetilcelulose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 400  
Cera de carnaúba (E903)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos brancos de HDPE, com tampa de enroscar de polipropileno, contendo 10\*, 14\*, 20\*, 24, 30, 50 ou 60 comprimidos.

Frascos brancos de HDPE, com tampa de enroscar de polipropileno, contendo 100 comprimidos (para uso exclusivo hospitalar).

Nota:

\*Os frascos mencionados também podem ser fornecidos em “embalagens hospitalares” de: 5 ou 10.

Blister de alumínio/cloreto de polivinilo (PVC) de 10 comprimidos, embalados numa caixa. Tamanhos de embalagem: 10\*, 20\*, 30, 50 ou 60 comprimidos.

Blister de alumínio/cloreto de polivinilo (PVC) de 10 comprimidos, embalados numa caixa. Tamanhos de embalagem: 100 comprimidos (para uso exclusivo hospitalar).

Nota:

\*As caixas mencionadas também podem ser fornecidas em “embalagens hospitalares” de: 5 ou 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

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

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park  
Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo

### **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 3652286 - 10 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3652385 - 20 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3652484 - 30 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3652583 - 50 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3652682 - 60 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3652781 - 100 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3751781 - 5 x 10 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3751880 - 10 x 10 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3751989 - 5 x 20 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3752086 - 10 x 20 comprimidos revestidos por película (blister)

Nº de registo: 3652880 - 10 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3652989 - 14 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3653086 - 20 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3653185 - 24 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3653284 - 30 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3653383 - 50 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752185 - 60 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3653482 - 100 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752284 - 5 x 10 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752383 - 10 x 10 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752482 - 5 x 14 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752581 - 10 x 14 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752680 - 5 x 20 comprimidos revestidos por película (frasco)  
Nº de registo: 3752789 - 10 x 20 comprimidos revestidos por película (frasco)

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

Data da primeira autorização: 18 de julho de 2001.  
Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

08/2017.