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-positivo 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-positivo (ver secção 5.1 para os microrganismos adequados).

A linezolida não é ativa contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativo. Tem de ser iniciada terapêutica concomitante específica para microrganismos Gram negativo, 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 positivo suscetíveis.

A linezolida não é ativa contra infeções causadas por agentes patogénicos Gram negativo. A linezolida apenas deverá ser utilizada em doentes com infeções complicadas da pele e tecidos moles com coinfeção conhecida ou possível por microrganismos Gram negativo, 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 a 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 a eficácia da linezolida em crianças com idade < 18 anos não foram estabelecidas. A informação atualmente disponível está descrita nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não se pode recomendar uma posologia.

Idosos:
Não é necessário ajuste posológico.

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

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min):
Não é necessário ajuste posológico. 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, a linezolida deve ser utilizada 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, a linezolida deve ser administrada após diálise, em doentes que recebem este tratamento. Os metabolitos primários de linezolida são removidos em parte por hemodiálise, mas as concentrações destes metabolitos após diálise, ainda são consideravelmente superiores às concentrações observadas em doentes com função renal normal, ou com insuficiência renal ligeira a moderada.

Assim, a 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 contínua ambulatória (DPCA) 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 a 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 à linezolida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A linezolida não deve ser administrada 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 pressão arterial, não se deve administrar linezolida a doentes com as seguintes condições clínicas subjacentes ou sob terapêutica concomitante com os seguintes medicamentos:
- Doentes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tireotoxicose, depressão bipolar, distúrbio esquizoafetivo, estados confusionais agudos.
- Doentes a receber a seguinte medicação: inibidores da recaptação da serotonina (ver secção 4.4), antidepressivos tricíclicos, agonistas do recetor da serotonina 5-HT_1 (triptanos), agentes simpaticomiméticos de ação direta e indireta (incluindo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), agentes vasopressores (por ex., adrenalina, noradrenalina), agentes dopaminérgicos (por ex., dopamina, dobutamina), petidina ou buspirona.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão
Foram notificados casos de mielossupressão (incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) em doentes a quem foi administrada 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, e em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Assim, devem monitorizar-se regularmente os parâmetros hematológicos em doentes: que tenham anemia, granulocitopenia ou trombocitopenia pré-existentes; que estejam a receber medicação concomitante que possa

diminuir os níveis de hemoglobina, diminuir os parâmetros hematológicos ou afetar a contagem ou a função das plaquetas; que tenham insuficiência renal grave ou compromisso hepático moderado a grave; que estejam em tratamento por mais de 10-14 dias. A linezolida só deve ser administrada a estes doentes quando for possível a monitorização regular dos níveis de hemoglobina, dos parâmetros hematológicos e a contagem de plaquetas.

Caso ocorra mielossupressão significativa durante a terapêutica com linezolida, deve-se suspender o tratamento, a não ser que se considere absolutamente necessária 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 contagem leucocitária total e diferencial) em doentes a quem seja administrada 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 um 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 requereram transfusão, tendo ocorrido mais casos 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 recebeu tratamento com linezolida por mais de 28 dias. A maioria dos doentes recuperou total ou parcialmente após a interrupção da linezolida, com ou sem tratamento para a anemia.

Desequilíbrio da mortalidade num ensaio clínico com doentes com infeções sanguíneas por agentes Gram positivo relacionadas com o cateter

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

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 desde diarreia leve a colite fatal. É, pois, importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia grave durante ou após o tratamento com linezolida. Se houver suspeita ou confirmação de diarreia ou colite associada a antibióticos, o tratamento em curso com os agentes antibacterianos, incluindo linezolida, deve ser suspenso e devem ser iniciadas medidas

terapêuticas adequadas imediatamente. Nesta situação estão contraindicados os fármacos inibidores do peristaltismo.

Acidose lática
Foram notificados casos de acidose lática com a utilização de linezolida. Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas de acidose metabólica, incluindo náuseas ou vómitos recorrentes, dor abdominal, baixo nível de bicarbonato ou hiperventilação durante o tratamento com linezolida deverão receber cuidados médicos imediatos. Se ocorrer acidose lática, os benefícios de continuar a utilização da linezolida devem ser avaliados comparativamente aos potenciais riscos.

Disfunção mitocondrial
A linezolida inibe a síntese da proteína mitocondrial. Como resultado desta inibição podem ocorrer acontecimentos adversos, tais como acidose lática, 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 recaptação seletiva de serotonina (ISRS) e opioides (ver secção 4.5). Está, portanto, contraindicada a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos (ver secção 4.3), exceto quando é essencial a coadministração de linezolida e agentes serotoninérgicos. Nestes casos, os doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas da síndrome de serotonina, tais como disfunção cognitiva, hiperpirexia, 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, podem ocorrer sintomas de descontinuação.

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

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

Neuropatia periférica e ótica
Registaram-se casos de neuropatia, assim como neuropatia ótica e neurite ótica, que por vezes evoluíram para perda de visão, em doentes tratados com 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 incapacidade visual, tais como alterações da acuidade visual, alterações da visão cromática, visão turva ou alterações dos campos visuais. Nestes casos, recomenda-se uma avaliação imediata com referenciação para 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 a linezolida é administrada a doentes que estejam atualmente ou que recentemente tenham estado em tratamento com antimicobacterianos para o tratamento da tuberculose.

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

Inibidores da monoamina-oxidase
A linezolida é um inibidor reversível não seletivo da monoamina-oxidase (IMAO); no entanto, nas doses utilizadas para a terapêutica antibacteriana, não exerce efeitos antidepressivos. Existem dados muito limitados dos estudos de interações medicamentosas e sobre a segurança de linezolida quando administrada a doentes com patologias 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 aconselhados a não consumir grandes quantidades de alimentos ricos em tiramina (ver secção 4.5).

Superinfeção
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 superinfeção durante o tratamento, devem ser as tomadas medidas apropriadas.

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

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

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

Ensaios clínicos
Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de linezolida quando administrada 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 condições clínicas é limitada.

Excipientes

Sódio
Zyvoxid 600 mg comprimidos revestidos por película contêm menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoamina-oxidase
A linezolida é um inibidor reversível, não seletivo da monoaminoxidase (IMAO). Existem dados muito limitados dos estudos de interação medicamentosa e sobre a segurança de linezolida quando administrada 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, a 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 administrada isoladamente, com 14-18 mm Hg com a pseudoefedrina e 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, com ou sem linezolida. Não se observaram efeitos de síndrome de serotonina (confusão, delírio, agitação, tremores, rubor, diaforese e hiperpirexia) em indivíduos saudáveis após administração de linezolida e dextrometorfano.

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

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

Utilização com alimentos ricos em tiramina
Não se observou resposta significativa da pressão após administração simultânea 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 de 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
A linezolida não é metabolizada de forma detetável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não inibe nenhuma das isoformas CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Da mesma forma, a linezolida não induz as isoenzimas

P450 em ratos. Assim, não se espera que a linezolida induza interações medicamentosas ao nível do CYP450.

Rifampicina
Foi estudado o efeito da rifampicina na farmacocinética de linezolida em dezasseis voluntários adultos do sexo masculino, saudáveis, administrando 600 mg de linezolida duas vezes ao dia durante 2,5 dias, com e sem 600 mg de rifampicina uma vez ao dia durante 8 dias. A rifampicina reduziu a C_{max} 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 no estado estacionário, houve uma redução de 10% da média máxima do "International Normalized Ratio" (INR) com a 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.

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

Amamentação
Os dados obtidos em animais sugerem que a linezolida e os seus metabolitos possam passar para o leite materno; consequentemente, deve-se suspender a amamentação 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 perturbação visual (como descritas nas secções 4.4 e 4.8) durante a administração de linezolida e devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se ocorrer algum destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela abaixo fornece uma listagem das reações adversas com a frequência baseada em todos os dados de causalidade provenientes de ensaios clínicos, envolvendo mais de 2000 doentes adultos que receberam as doses recomendadas de linezolida até 28 dias. As mais frequentemente notificadas foram diarreia (8,9%), náuseas (6,9%) e vómitos (4,3%) e cefaleias (4,2%).

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

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

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

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	**Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Raros (≥ 1/10.000) a < 1/1.000)**	**Muito raros (< 1/10.000)**	**Desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**
Infeções e infestações	candidíase, candidíase oral, candidíase vaginal, infeções fúngicas	colite associada aos antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa*, vaginite			
Doenças do sangue e do sistema linfático	trombocitopenia, anemia*†	pancitopenia*, leucopenia*, neutropenia, eosinofilia	anemia sideroblástica*		mielossupressão*
Doenças do sistema imunitário			anafilaxia		
Doenças do metabolismo e da nutrição		hiponatremia	acidose lática*		
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia				
Doenças do sistema nervoso	cefaleia, alterações do paladar (gosto metálico), tonturas	convulsões*, neuropatia periférica*, hipoestesia, parestesia			síndrome da serotonina**
Afeções oculares		neuropatia ótica*, visão turva*	alteração no campo visual*		neurite ótica*, perda de visão*, alteração na acuidade visual*, alteração na cor da visão*
Afeções do ouvido e do labirinto		acufenos			
Cardiopatias		arritmia (taquicardia)			
Vasculopatias	hipertensão	acidente isquémico transitório, flebite, tromboflebite			

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000) a < 1/1.000)	Muito raros (< 1/10.000)	Desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças gastrointestinais	diarreia, náuseas, vómitos, 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		
Afeções hepatobiliares	testes de função hepática alterados; aumento da AST, ALT ou fosfatase alcalina	aumento da bilirrubina total			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea	angioedema, urticária, dermatite bolhosa, dermatite, diaforese	síndrome de Stevens-Johnson#, vasculite de hipersensibilidade		alopecia
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			rabdomiólise*		
Doenças renais e urinárias	aumento da BUN (azoto ureico)	insuficiência renal, creatinina aumentada, poliúria			
Doenças dos órgãos genitais e da mama		distúrbio vulvovaginal			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia, dor localizada	arrepios, fadiga, dor no local de injeção, aumento da sede			
Exames complementares de diagnóstico	Químicos Aumento da LDH, creatinina cinase, lipase, amilase ou	Químicos Aumento do sódio ou cálcio. Diminuição da glicemia não em jejum.			

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000) a < 1/1.000)	Muito raros (< 1/10.000)	Desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
	glicemia não em jejum. Diminuição das proteínas totais, albumina, sódio ou cálcio. Aumento ou diminuição do potássio ou bicarbonato. <u>Hematologia</u> Aumento dos neutrófilos ou eosinófilos. Diminuição da hemoglobina, do hematócrito ou eritrócitos. Aumento ou diminuição das plaquetas ou dos linfócitos.	Aumento ou diminuição dos cloretos. <u>Hematologia</u> Aumento da contagem dos reticulócitos. Diminuição dos neutrófilos.			

*Ver secção 4.4
**Ver secção 4.3 e 4.5
Frequência de efeitos indesejáveis estimada com base na "Regra de 3"
†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 administrada 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.

<u>População pediátrica</u>
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 do perfil 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 a 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

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% da 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 hemodialisáveis 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 vómitos e tremor.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

O efeito pós-antibiótico *in vitro* da 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 ≤ 4 mg/l e Resistente > 4 mg/l. Para estreptococos (incluindo *S. pneumoniae*) os limites são Suscetível ≤ 2 mg/l e Resistente > 4 mg/l.
Os limites da CIM não relacionados com espécies são Suscetível ≤ 2 mg/L e Resistente > 4 mg/L. Os limites não relacionados com espécies foram determinados, principalmente, com base nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica e são independentes da distribuição das CIM de espécies específicas. Estes limites devem ser utilizados apenas em microrganismos para os quais não foi atribuído um limite específico, e não para as espécies em que o teste de suscetibilidade não é recomendado.

Suscetibilidade
A prevalência de resistências adquiridas pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas, devendo consultar-se a informação local sobre resistências, particularmente ao tratar infeções 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 infeções.

Categoria
Organismos suscetíveis **Aeróbios Gram-positivo:** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Staphylococci coagulase negativos *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Streptococci do grupo C Streptococci do grupo G **Anaeróbios Gram-positivo:** *Clostridium perfrigens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus species*
Organismos resistentes *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria spp.* *Enterobactaerales* *Pseudomonas spp.*

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

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

Resistência

Resistência cruzada
O mecanismo de ação da 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 habitualmente ativa contra organismos que são resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos.

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

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

Informação dos ensaios clínicos

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Zyvoxid contém principalmente (s)-linezolida, que é biologicamente ativa e é metabolizada para formar derivados inativos.

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

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

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 linezolida em vários fluidos, a partir de estudos com um número limitado de indivíduos voluntários, após doses múltiplas. A razão de linezolida na saliva e suor relativamente ao plasma foi 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respetivamente. A razão para o fluido de revestimento epitelial e células alveolares do pulmão foi de 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respetivamente, quando determinada na C_{max} do estado estacionário.
Num pequeno estudo em indivíduos com derivações ventrículo-peritoneais e meninges essencialmente não inflamadas, a razão de linezolida no fluido cerebrospinal para o plasma na C_{max} foi 0,7:1,0 após múltiplas administrações de linezolida.

Biotransformação
A linezolida é inicialmente metabolizada por oxidação do anel morfolínico, originando sobretudo a formação de dois derivados inativos, de anel aberto, do ácido carboxílico; 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, a linezolida é principalmente excretada na urina, sob condições do estado estacionário, como PNU-142586 (40%), como fármaco inicial (30%) e como PNU-142300 (10%). Não se deteta o fármaco inicial nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose é detetada como PNU-142586 e PNU-142300, respetivamente. A semivida de eliminação média da linezolida é cerca de 5-7 horas.

A depuração não renal da linezolida é cerca de 65% da depuração total. Observou-se um pequeno grau de não linearidade na depuração com doses maiores 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 da 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 da linezolida em doentes com insuficiência hepática grave (isto é, classe Child-Pugh C). No entanto, como a linezolida é metabolizada 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 a cada oito horas, a crianças com idade entre 1 semana e 12 anos originou níveis de exposição semelhantes aos atingidos por adultos com administração de 600 mg duas vezes por dia.

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

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

Em doentes pediátricos com *shunts* ventrículo-peritoneais, administrados com linezolida a 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 infeções no sistema nervoso central.

Idosos: A farmacocinética da 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 da 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

A 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 das células epiteliais e hiperplasia no epidídimo. A linezolida parece afetar a maturação dos espermatozoides de rato. Os suplementos de testosterona não afetaram os efeitos sobre a fertilidade mediados pela 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 com diminuição do peso corporal fetal, ossificação reduzida da estérnebra, 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.

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

A 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
Portugal

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: 01 de março de 2016.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2024.

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do Infarmed, I.P.