

# linezolida

**Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999**

**Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.**

**Comprimidos Revestidos**

**600 mg**

**Bula Profissionais da Saúde**

**Linezolida**  
600mg  
Comprimidos revestidos  
**Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999**

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**APRESENTAÇÕES**

A **linezolida** é vendida em embalagens contendo 10 comprimidos revestidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém o equivalente a 600 mg de **linezolida**.

Excipientes: sílica coloidal, celulose microcristalina, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, álcool isopropílico, Opadry® translúcido (álcool polivinílico, talco, lecitina de solja e goma xantana).

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

**1. INDICAÇÕES**

A **linezolida** está indicado no tratamento de infecções presumidas ou comprovadamente causadas por bactérias sensíveis (vide o espectro de ação no item 3. Características Farmacológicas). Entre estas infecções bacterianas se destacam as associadas com bacteremia concomitante, como por exemplo: 1) Pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (incluindo aquelas relacionadas à ventilação mecânica) ou comunitário; 2) Infecções de pele e de partes moles complicadas (incluindo pé diabético sem osteomielite concomitante) e não complicadas; 3) Infecções enterocócicas, incluindo aquelas causadas por cepas de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina. A **linezolida** é ativa somente contra bactérias Gram-positivas.

A **linezolida** não tem atividade contra patógenos Gram-negativos. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**ADULTOS**

**Infecções enterocócicas resistentes à vancomicina:** pacientes adultos com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada ou suspeita foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego comparando uma dose alta de **linezolida** (600 mg) com uma dose baixa de **linezolida** (200 mg) dadas a cada 12 horas (q12h) por via intravenosa (IV) ou oral durante 7 a 28 dias. As taxas de cura para a população ITT com infecção enterocócica resistente à vancomicina documentada no baseline são apresentadas na Tabela 1 por origem de infecção. A taxa de cura foi maior no braço de dose alta do que no braço de dose baixa, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

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

Origem da Infecção	Curado	
	linezolida 600 mg q12h n/N (%)	Linezolida 200 mg q12h n/N (%)
Qualquer local	39/58(67)	24/46(52)
Qualquer local com bacteremia associada	10/17(59)	4/14(29)
Bacteremia de origem desconhecida	5/10 (50)	2/7 (29)
Pele e estrutura dérmica	9/13 (69)	5/5 (100)
Trato urinário	12/19 (63)	12/20 (60)
Pneumonia	2/3 (67)	0/1 (0)
Outro*	11/13 (85)	5/13 (39)

\* Inclui origens de infecção, tais como, abscesso hepático, sepsia biliar, vesícula biliar necrótica, abscesso pericolônico, pancreatite e infecção relacionada ao cateter.

**Pneumonia nosocomial:** pacientes adultos com pneumonia nosocomial clínica e radiologicamente documentada foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego. Os pacientes foram tratados durante 7 a 21 dias. Um grupo recebeu 600 mg q12h em injeção intravenosa de **linezolida**, e o outro grupo recebeu 1 g q12h de vancomicina intravenosa. Ambos os grupos receberam aztreonam concomitante (1 a 2 g intravenosa a cada 8 horas), que poderia ser continuado se clinicamente indicado. As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 57% para os pacientes tratados com **linezolida** e 60% para os tratados com vancomicina. As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis com pneumonia associada à ventilação foram de 47% para pacientes tratados com **linezolida** e de 40% para os tratados com vancomicina. Uma análise com intenção de tratar modificada (MITT) de 94 pacientes tratados com **linezolida** e de 83 tratados com vancomicina incluía indivíduos que tiveram um agente patológico isolado antes do tratamento. As taxas de cura na análise MITT foram de 57% em pacientes tratados com **linezolida** e de 46% em pacientes tratados com vancomicina. As taxas de cura por patógeno para pacientes avaliáveis microbiologicamente são apresentadas na Tabela 2.

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

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

**Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica:** pacientes adultos com infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica documentadas foram inscritos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de uso duplo de tratamento inativo, comparando medicações em estudo administradas por via intravenosa seguidas de medicações dadas oralmente durante um total de 10 a 21 dias de tratamento. Um grupo de pacientes recebeu injeção com 600 mg q12h IV de **linezolida** seguida de comprimidos com 600 mg q12h de **linezolida**; o outro grupo recebeu 2 g de oxacilina a cada 6 horas (q6h) IV seguido de 500 mg q6h de dicloxacilina oralmente. As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 90% em pacientes tratados com **linezolida** e de 85% em pacientes tratados com oxacilina. Uma análise com intenção de tratar modificada (MITT) de 316 pacientes tratados com **linezolida** e de 313 pacientes tratados com oxacilina incluía pacientes que preenchiam todos os critérios para a entrada no estudo. As taxas de cura na análise MITT foram de 86% em pacientes tratados com **linezolida** e de 82% em pacientes tratados com oxacilina. As taxas de cura por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 3. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes adultos microbiologicamente avaliáveis com infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica**

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

Um estudo separado forneceu conhecimento adicional com o uso de **linezolida** no tratamento de infecções devido ao *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Este foi um estudo randomizado, aberto, em pacientes adultos hospitalizados com infecção devido a MRSA documentada ou suspeita.

Um grupo de pacientes recebeu injeção com 600 mg q12h de **linezolida** a IV seguida por comprimidos com 600 mg q12h de **linezolida**. O outro grupo de pacientes recebeu 1 g q12h de vancomicina IV. Ambos os grupos foram tratados durante 7 a 28 dias e puderam receber aztreonam ou gentamicina concomitante se clinicamente indicado. As taxas de cura em pacientes microbiologicamente avaliáveis com infecção devido ao MRSA na pele ou na estrutura dérmica foram de 26/33 (79%) para pacientes tratados com **linezolida** e de 24/33 (73%) para pacientes tratados com vancomicina.

#### PACIENTES PEDIÁTRICOS

**Infecções devido a organismos gram-positivos:** um estudo sobre segurança e eficácia forneceu conhecimento sobre o uso de **linezolida** em pacientes pediátricos para o tratamento de pneumonia nosocomial, infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica, bacteremia relacionada ao cateter, bacteremia de origem não identificada e outras infecções devido patógenos bacterianos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente e suscetível à meticilina e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina. Os pacientes pediátricos recém-nascidos a 11 anos de idade com infecções causadas por organismos Gram-positivos documentadas ou suspeitas foram inscritos em um estudo randomizado, aberto, comparador-controlado. Um grupo de pacientes recebeu injeção com 10 mg/kg de **linezolida** IV a cada 8 horas (q8h) seguida por **linezolida** para 10 mg/kg q8h de Suspensão Oral. Um segundo grupo recebeu 10 a 15 mg/kg de vancomicina IV a cada 6 a 24 horas, dependendo da idade e do clearance renal. Pacientes que tinham infecções VRE confirmadas foram colocados em um terceiro braço do estudo e receberam 10 mg/kg q8h de **linezolida** IV e/ou oralmente. Todos os pacientes foram tratados durante um total de 10 a 28 dias e puderam receber antibióticos Gram-negativos concomitantes se clinicamente indicado. Na população com intenção de tratar (ITT), havia 206 pacientes randomizados para **linezolida** e 102 pacientes randomizados para vancomicina. Cento e dezessete (57%) pacientes tratados com **linezolida** e 55 (54%) tratados com vancomicina eram clinicamente avaliáveis. As taxas de cura em pacientes ITT foram de 81% em pacientes randomizados para **linezolida** e de 83% em pacientes randomizados para vancomicina (Intervalo de Confiança de 95% da diferença do tratamento; -13%, 8%). As taxas de cura em pacientes clinicamente avaliáveis foram de 91% em pacientes tratados com **linezolida** e de 91% em pacientes tratados com vancomicina (IC de 95%; -11%, 11%). Os pacientes com intenção de tratar modificada (MITT) incluíam pacientes ITT que, nos valores basais, tiveram um elemento patológico Gram-positivo isolado no local da infecção ou no sangue. As taxas de cura em pacientes MITT foram de 80% em pacientes randomizados para **linezolida** e de 90% em pacientes randomizados para vancomicina (IC de 95%; -23%, 3%). As taxas de cura para pacientes ITT, MITT e clinicamente avaliáveis são apresentadas na Tabela 4.

Após o estudo ter sido completado, 13 pacientes adicionais que variavam de 4 dias a 16 anos de idade foram inscritos em uma extensão aberta do braço VRE do estudo. A Tabela 5 fornece as taxas de cura clínica por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis incluindo pacientes microbiologicamente avaliáveis com *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina na extensão deste estudo.

**Tabela 4. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes pediátricos com intenção de tratar, intenção de tratar modificada e clinicamente avaliáveis através de diagnóstico no baseline**

População	ITT		MITT*		Clinicamente Avaliáveis	
	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)	linezolida n/N (%)	vancomicina n/N (%)
Qualquer diagnóstico	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
Bacteremia de Origem Não Identificada	22/29 (76)	11/16 (69)	8/12 (67)	7/8 (88)	14/17 (82)	7/9 (78)
Bacteremia relacionada ao cateter	30/41 (73)	8/12 (67)	25/35 (71)	7/10 (70)	21/25 (84)	7/9 (78)
Infecções complicadas na pele e na estrutura dérmica	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
Pneumonia nosocomial	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
Outras infecções	24/26 (92)	8/9 (89)	11/12 (92)	4/4 (100)	18/19 (95)	4/4 (100)

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

**Tabela 5. Taxas de cura na visita de teste de cura para pacientes pediátricos microbiologicamente avaliáveis com infecções devido a patógenos gram-positivos**

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

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

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Propriedades Farmacodinâmicas** - A **linezolida** é um agente antibacteriano sintético pertencente a uma nova classe de antibióticos, as oxazolidinonas, com atividade *in vitro* contra as bactérias Gram-positivas aeróbicas, algumas bactérias Gram-negativas e microrganismos anaeróbicos. A **linezolida** inibe seletivamente a síntese proteica bacteriana através de um mecanismo de ação singular. A **linezolida** liga-se aos sítios do ribossomo bacteriano (23S da subunidade 50S) e impede a formação de um complexo de iniciação 70S funcional, essencial para o processo de transcrição.

Suscetibilidade: somente microrganismos relevantes às indicações clínicas estão presentes a seguir:

Categoria
ORGANISMOS SUSCETÍVEIS (inclusive os resistentes à oxacilina e aos glicopeptídeos)
1) Microorganismos Gram-positivos aeróbicos
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococci coagulase</i> negativa
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococci do grupo C
Streptococci do grupo G

2) Microorganismos Gram-positivos anaeróbios <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
MICROORGANISMOS RESISTENTES <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria species</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas species</i>

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

O efeito pós-antibiótico *in vitro* (EPA) da **linezolida** para o *Staphylococcus aureus* foi de aproximadamente 2 horas.  
Parâmetros de avaliação: os seguintes valores da MIC separam as cepas isoladas sensíveis das cepas isoladas não sensíveis:

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

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

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

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

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

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

**Propriedades Farmacocinéticas** - 1) Absorção: a **linezolida** é absorvida rápida e extensivamente após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração e a biodisponibilidade oral absoluta (equivalência dos níveis séricos atingidos com as doses oral e intravenosa) é completa (aproximadamente 100%). A absorção a partir da suspensão oral é semelhante a obtida com os comprimidos revestidos e não é afetada significativamente por alimentos. A C<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> (média e desvio padrão) da **linezolida** plasmática no estado de equilíbrio foram determinadas em 15,1 (2,5) mg/L e 3,68 (2,68) mg/L, respectivamente, após administrações intravenosas de 600 mg, a cada 12 horas. Em outro estudo com dose oral de 600 mg a cada 12 horas, a C<sub>máx</sub> e C<sub>mín</sub> foram determinadas em 21,2 (5,8) mg/L e 6,15 (2,94) mg/L, respectivamente, no estado de equilíbrio. As condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no segundo dia de tratamento. 2) Distribuição: o volume de distribuição no estado de equilíbrio é, em média, de 40 a 50 litros em adultos saudáveis e aproxima-se do volume de água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 31% e não é dependente da concentração plasmática. As concentrações da **linezolida** foram determinadas em vários fluidos em estudos com número limitado de voluntários após a administração de doses múltiplas. As razões da **linezolida** na saliva e no suor em relação ao plasma foram 1,2:1,0 e 0,55:1,0, respectivamente. As mesmas razões para a secreção líquida de revestimento epitelial e para as células alveolares do pulmão, quando medidas na concentração máxima em estado de equilíbrio dinâmico, foram 4,5:1,0 e 0,15:1,0, respectivamente. Informações sobre a farmacocinética em pacientes pediátricos com derivação ventrículo-peritoneal mostraram concentrações variáveis de **linezolida** no fluido cefalorraquidiano após doses únicas e múltiplas de **linezolida**. As concentrações terapêuticas não foram alcançadas ou mantidas no fluido cefalorraquidiano. Portanto, o uso da **linezolida** para tratamento empírico de pacientes pediátricos com infecções do sistema nervoso não é recomendado. 3) Metabolismo: a oxidação metabólica do anel de morfolina resulta principalmente em dois derivados inativos do ácido carboxílico de anel aberto. O metabólito de ácido aminoetoxicético (PNU-142300) é menos abundante. O metabólito de hidroxietilglicina (PNU-142586) é o metabólito humano predominante e se forma por um processo não enzimático. Foram caracterizados outros metabólitos inativos em menor proporção. 4) Eliminação: em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada, a **linezolida** é excretada na urina principalmente como PNU-142586 (40%), como fármaco inalterado (30%) e como PNU-142300 (10%), no estado de equilíbrio. Nenhuma concentração do fármaco inalterado é encontrada nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são excretados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A meia-vida de eliminação é, em média, de cinco a sete horas. A depuração não renal responde por cerca de 65% da depuração total da **linezolida**.

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

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

**Neonatos, Crianças e Adolescentes** - Em neonatos de até 1 semana, a depuração sistêmica da **linezolida** (baseado no peso corporal) aumenta rapidamente na primeira semana de vida. Portanto, neonatos recebendo doses de 10 mg/kg a cada 8 horas terão maior exposição sistêmica no primeiro dia após o nascimento.

Entretanto, não se espera acúmulo excessivo com esta dosagem durante a primeira semana de vida devido ao aumento da depuração durante este período. Em crianças de 1 semana a 12 anos de idade, a administração de 10 mg/kg a cada 8 horas resultou em exposição semelhante a obtida em adultos recebendo 600 mg a cada 12 horas.

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

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

**Mulheres** - As mulheres apresentam um volume de distribuição um pouco menor que os homens e a depuração média diminui aproximadamente 20%, quando corrigida para o peso corporal. As concentrações plasmáticas são um pouco mais elevadas em mulheres e isso pode ser atribuído, em parte, às diferenças no peso corporal.

Entretanto, como a meia-vida média da **linezolida** não é significativamente diferente em homens e mulheres, não se espera que as concentrações plasmáticas em mulheres aumentem substancialmente acima dos valores sabidamente tolerados e, por essa razão, não são necessários ajustes posológicos.

**Pacientes com insuficiência renal** - Após dose única de 600 mg, houve um aumento de 7 a 8 vezes na exposição aos 2 principais metabólitos da **linezolida** no plasma de pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.: depuração de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, não houve aumento na AUC do fármaco inalterado.

Embora haja remoção dos principais metabólitos da **linezolida** por hemodiálise, os níveis plasmáticos dos metabólitos após dose única de 600 mg foram consideravelmente mais altos após diálise do que aqueles observados em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada. Em 24 pacientes com insuficiência renal grave, 21 destes estavam sob hemodiálise regular, picos de concentrações plasmáticas dos 2 principais metabólitos após vários dias de tratamento foi cerca de 10 vezes as concentrações observadas em pacientes com função renal normal. Nível de pico plasmático da **linezolida** não foi afetado. O significado clínico destes achados não foi estabelecido, assim como o limite de segurança (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, pois a depuração renal é independente da depuração de creatinina. Observou-se, contudo, que aproximadamente 30% do nível sérico é removido durante uma sessão de hemodiálise. Assim, a **linezolida** deve ser administrada preferencialmente após a diálise.

**Pacientes com insuficiência hepática** - Dados limitados indicam que a farmacocinética da **linezolida** e seus metabólitos (PNU-142300 ou PNU-142586) não se alterou em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh classe A ou B). Por essa razão, não é necessário ajuste posológico nesses pacientes. A farmacocinética da **linezolida** em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) não foi avaliada. Entretanto, como a **linezolida** é metabolizada por um processo não enzimático, não se espera que o comprometimento da função hepática altere significativamente seu metabolismo (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Dados de segurança pré-clínicos** - A fertilidade e reprodução de ratos machos em níveis de exposição aproximadamente iguais aos valores esperados em humanos foram reduzidas pela **linezolida**, em animais sexualmente maduros, estes efeitos foram reversíveis. Os efeitos reversíveis sobre a fertilidade foram mediados por alterações na espermatogênese. Os espermatozoides afetados continham mitocôndrias formadas e orientadas de forma anormal e não eram viáveis. A presença de espermatozoides anormais no epidídimo foi acompanhada por hipertrofia epitelial e hiperplasia. Não foi observado hipertrofia epididimal em cães tratados por 1 mês, embora as alterações de testículos, epidídimo e peso da próstata tenham sido aparentes. Uma leve diminuição da fertilidade após tratamento oral foi apresentada por ratos adultos sexualmente maduros assim como ratos jovens, que receberam tratamento durante o período de desenvolvimento sexual (50 mg/kg/dia do dia 7 ao 36 pós-natal e 100 mg/kg/dia do dia 37 ao 55), com níveis de exposição de até 1,7 vezes a média da AUC em pacientes pediátricos de 3 meses a 11 anos. A diminuição da fertilidade não foi observada após tratamento *in utero* de curto prazo durante o início do período neonatal (dia 6 da gestação até dia 5 pós-natal), exposição neonatal (dia 5 a 21 pós-natal), ou exposição juvenil (dia 22 a 35 pós-natal). Foram observadas reduções reversíveis na motilidade e morfologia dos espermatozoides em ratos após tratamento durante os dias 22 a 35 pós-natal. Os estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos e ratos não apresentaram evidências de efeito teratogênico para níveis de exposição até 4 vezes aos utilizados em humanos. Entretanto, as mesmas concentrações de **linezolida** causaram toxicidade materna em camundongos e foram observados aumento na mortalidade de embriões, incluindo perda total da prole, pesos corporais fetais reduzidos e exacerbação da predisposição genética normal a variações esternas na cepa de camundongo. Em ratos, foi observada leve toxicidade materna em doses menores do que as exposições clínicas esperadas. Do mesmo modo, também foi determinada toxicidade fetal leve manifestada como pesos corporais fetais reduzidos, ossificação reduzida das esternébras, sobrevida reduzida da prole e retardos leves da maturação. Quando do acasalamento, esses mesmos filhotes apresentaram evidências de aumento da perda na fase de pré-implantação com correspondente diminuição de fertilidade, e esse achado foi relacionado com a dose e reversível após interrupção. A **linezolida** e seus metabólitos são excretados no leite de ratas lactantes e as concentrações observadas foram maiores do que no plasma materno. A **linezolida** não foi teratogênica em coelhos quando administrada a cada 12 horas com dose oral total de até 15 mg/kg/dia (0,06 vezes a exposição clínica, baseado na AUC). A toxicidade materna (sinais clínicos, redução do ganho de peso corpóreo e consumo de alimento) ocorreu a 5 e 15 mg/kg/dia, e redução de peso corpóreo fetal ocorreu a 15 mg/kg/dia. A exposição a **linezolida** foi menor devido a sensibilidade característica dos coelhos aos antibióticos. A **linezolida** produziu mielossupressão reversível em ratos e cães adultos e jovens. Em ratos recebendo 80 mg/kg/dia de **linezolida** oralmente por 6 meses foi observado degeneração axonal mínima a leve, não reversível, do nervo ciático. Também foi observada degeneração mínima do nervo ciático em 1 macho nesta mesma dose após 3 meses em necropsia interina. A avaliação morfológica dos tecidos fixados por perfusão foi conduzida para investigar a evidencia de degeneração do nervo óptico. Foi evidenciado degeneração do nervo óptico (mínima a moderada) em 2 ratos machos que receberam 80 mg/kg/dia de **linezolida** por 6 meses, mas a relação direta com o medicamento foi equivocada devido a natureza precisa do achado e sua distribuição assimétrica. A degeneração do nervo foi comparável microscopicamente a



relatos espontâneos de degeneração unilateral do nervo óptico em ratos “idosos” e pode ser uma exacerbação de uma alteração de fundo comum.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

A linezolida é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à esse ativo ou a qualquer um dos componentes da fórmula. A **linezolida** também é contraindicada a pacientes que estejam utilizando qualquer medicamento que seja um inibidor das monoaminoxidases A ou B (ex.: fenelzina, isocarboxazida) ou até duas semanas de uso de qualquer um destes medicamentos. A menos que os pacientes sejam monitorados quanto a um potencial aumento da pressão sanguínea, a **linezolida** não deve ser administrada em pacientes com hipertensão não controlada, feocromocitoma, tireotoxicose e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes tipos de medicamentos: agentes simpatomiméticos de ação direta ou indireta (ex.: pseudoefedrina, fenilpropranolamina), agentes vasoconstritores (ex.: epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (ex.: dopamina, dobutamina) (vide item 6. Interações Medicamentosas). A **linezolida** não deve ser administrada em pacientes com síndrome do carcinoide e/ou pacientes utilizando algum dos seguintes medicamentos: inibidores de recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor de serotonina 5-HT1 (triptanos), meperidina ou buspirona (vide item 6. Interações Medicamentosas), a menos que os sinais e/ou sintomas da síndrome serotoninérgica sejam cuidadosamente observados nos pacientes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Genais** - Mielossupressão reversível (anemia, trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia) foi relatada em alguns pacientes recebendo **linezolida**, que pode ser dependente da duração da terapia com **linezolida**. Deve-se considerar a monitoração com hemograma completo de pacientes que tenham risco aumentado de sangramento, com história de mielossupressão preexistente, que receberem, concomitantemente, medicações que possam diminuir os níveis de hemoglobina, a contagem ou a função das plaquetas ou que receberem **linezolida** por mais de 2 semanas. Relatou-se a ocorrência de colite pseudomembranosa, de grau leve a risco de morte, com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a **linezolida**. Por essa razão, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. Foi relatada diarreia associada a *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo **linezolida**, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*. A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem requerer colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário uma vez que houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos. O uso dos antibióticos pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de organismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

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

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

Caso ocorra neuropatia óptica ou periférica a continuidade do tratamento com **linezolida** deve ser considerada em relação aos riscos potenciais e os benefícios obtidos pelo processo terapêutico. Acidose láctica foi relatada com o uso de **linezolida**. Pacientes que apresentaram náusea ou vômito recorrente, acidose não explicada ou baixo nível de bicarbonato durante o tratamento com **linezolida** devem receber atenção médica imediata. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da **linezolida** quando administrada durante períodos superiores a 28 dias.

Houve raros relatos de convulsões em pacientes tratados com **linezolida**. Na maioria dos casos, já havia um histórico ou fatores de risco de convulsões. Ocorreram relatos espontâneos de Síndrome serotoninérgica com a coadministração de **linezolida** e agentes serotoninérgicos, incluindo antidepressivos tais como inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS). No caso em que a administração concomitante de agentes serotoninérgicos e **linezolida** é clinicamente apropriada, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da Síndrome serotoninérgica, tais como disfunção cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordenação. Se estes sinais ou sintomas ocorrerem deve-se considerar a descontinuação de um ou ambos os medicamentos. Se o agente serotoninérgico é interrompido deve-se observar os sintomas da suspensão. Em voluntários saudáveis, a coadministração de rifampicina com **linezolida** resultou em uma diminuição de 21% do C<sub>máx</sub> e de 32% da AUC da **linezolida** (vide item 6. Interações Medicamentosas). O significado clínico desta interação é desconhecido. A **linezolida** não tem atividade clínica contra patógenos Gram-negativos e não é indicado para o tratamento de infecções Gram-negativas. É exigida terapia Gram-negativa específica caso se confirme ou se suspeite de um patógeno Gram-negativo concomitante. A **linezolida** deve ser usada com cuidado especial em pacientes com alto risco de morte por infecções sistêmicas, tais como aquelas infecções relacionadas aos cateteres venosos centrais nas unidades de terapia intensiva. A **linezolida** não está aprovada para o tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter.

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

**Uso durante a Gravidez e Lactação** - Não se dispõe de dados adequados do uso da **linezolida** em gestantes. Os estudos em animais demonstraram efeitos no sistema reprodutor. O risco potencial para humanos é desconhecido. Assim sendo, não se recomenda o uso de **linezolida** durante a gravidez. Quando seu uso for considerado necessário deve-se julgar que o benefício

esperado supere o risco potencial, levando-se em conta a importância do uso de **linezolida** para a mãe. A **linezolida** é transferida para o leite materno de ratas de laboratório.

Não se sabe se a **linezolida** é excretada no leite humano. Portanto, deve-se ter cautela quando **linezolida** é administrada a mulheres lactantes.

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

O efeito de **linezolida** sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **linezolida** não é metabolizada de modo detectável pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e não induz nem inibe as atividades das isoformas de CYP humanas clinicamente significativas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Por essa razão, não são esperadas interações medicamentosas induzidas por CYP-450 com a **linezolida**. Fármacos como a varfarina e a fenitoína, que são substratos de CYP2C9, podem ser administrados com a **linezolida**, sem alterações no esquema posológico. A **linezolida** é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoaminoxidase (MAO). Portanto, alguns pacientes recebendo **linezolida** podem apresentar aumento leve e reversível da resposta pressórica induzida pela pseudoefedrina ou fenilpropranolamina. As doses iniciais de fármacos adrenérgicos, como a dopamina ou agonistas da dopamina, devem ser reduzidas e ajustadas para se alcançar a resposta desejada. Relatos espontâneos muito raros de Síndrome serotoninérgica foram relatados com a coadministração de **linezolida** e agentes serotoninérgicos (vide item 5. Advertências e Precauções).

Antibióticos: não foram observadas interações nos estudos de farmacocinética com o aztreonam ou a gentamicina. O efeito da rifampicina na farmacocinética da **linezolida** foi estudada em dezesseis voluntários sadios, adultos e do sexo masculino recebendo **linezolida** 600 mg duas vezes ao dia por 2,5 dias com ou sem rifampicina 600 mg uma vez ao dia por 8 dias. A rifampina diminuiu em média o C<sub>máx</sub> e a AUC da **linezolida** em 21% [IC 90%, 15, 27] e 32% [IC 90%, 27, 37] respectivamente. O mecanismo desta interação e seu significado clínico são desconhecidos (vide item 5. Advertências e Precauções).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **linezolida** comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido branco oval com “RDY” gravado em baixo relevo de um lado e 600 do outro lado.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A **linezolida** comprimidos revestidos pode ser utilizado tanto como tratamento inicial quanto para a substituição ou continuidade de outros tratamentos em infecções bacterianas (vide item 1. Indicações). Os pacientes que iniciam o tratamento com a formulação parenteral podem passar a receber a formulação oral, quando clinicamente indicado. Nessas circunstâncias, não é necessário ajuste posológico, visto que a **linezolida** possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%. Os comprimidos revestidos podem ser administrados com ou sem alimentos. A dose recomendada de **linezolida** deve ser administrada por via oral duas vezes ao dia para pacientes adultos e três vezes ao dia na faixa etária pediátrica.

### Duração e Dosagens Recomendadas

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

\* de acordo com os patógenos designados.

† neonatos < 7 dias: a maioria dos neonatos pré-termo < 7 dias de idade (idade gestacional < 34 semanas) apresenta valores menores de depuração sistêmica da **linezolida** e valores maiores de AUC que muitos neonatos a termo e lactentes com idades superiores. O tratamento para estes neonatos deve ser iniciado com uma dose de 10 mg/kg a cada 12 horas. Deve-se considerar o



uso de uma dose de 10 mg/kg a cada 8 horas em neonatos com uma resposta clínica inadequada. Todos os pacientes neonatos devem receber 10 mg/kg a cada 8 horas a partir dos 7 dias de vida (vide item 3. Características Farmacológicas).

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

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

**Pacientes com insuficiência renal grave (p. ex.: CLCR < 30 mL/min):** não é necessário ajuste de dose. Devido ao significado clínico desconhecido de altas exposições (até 10 vezes) os dois metabólitos principais da **linezolida** em pacientes com insuficiência renal grave, a **linezolida** deve ser administrada com cautela nestes pacientes e somente quando os benefícios esperados superarem os riscos teóricos. Como aproximadamente 30% da dose de **linezolida** é removida durante 3 horas de hemodiálise, a **linezolida** deve ser administrada após a sessão de diálise em pacientes recebendo tal tratamento. Os principais metabólitos da **linezolida** são significativamente removidos pela hemodiálise, mas as concentrações destes metabólitos ainda são consideravelmente altas após a diálise quando comparadas àquelas observadas em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal de leve a moderada. Portanto, a **linezolida** deve ser utilizada com especial cuidado em pacientes com insuficiência renal grave, submetidos a diálise e somente quando os benefícios previstos superarem o risco teórico. Não há dados sobre a experiência de **linezolida** administrada a pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) ou tratamentos alternativos para falência renal (outros que a hemodiálise).

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

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas
Infecções e infestações	monilíase <sup>+</sup>
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	pancitopenia* <sup>^</sup> , leucopenia* <sup>^</sup> , trombocitopenia* <sup>^</sup> , aneimia* <sup>^</sup> , anemia sideroblástica* <sup>‡</sup>
Distúrbios do sistema imunológico	anaflaxia*
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	acidose láctica* <sup>^</sup>
Distúrbios do sistema nervoso	convulsões* <sup>^</sup> , neuropatia periférica* <sup>^</sup> , cefaleia <sup>+</sup> , alteração do paladar <sup>+</sup>
Distúrbios oculares	neuropatia óptica* <sup>^a</sup>
Distúrbios gastrointestinais	vômito <sup>+</sup> , diarreia <sup>+</sup> , náusea <sup>+</sup> , dor abdominal <sup>+</sup> , cólicas abdominais <sup>+</sup> , distensão abdominal <sup>+</sup> , descoloração da língua*, descoloração superficial dos dentes* <sup>b</sup>
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	distúrbios da pele bolhosa incluindo reações adversas cutâneas graves (tais como necrólise epidérmica tóxica* e síndrome de Stevens-Johnson*), angioedema*, rash*
Laboratoriais	testes hematológicos anormais <sup>+</sup> , testes de função do fígado anormais <sup>+</sup>

<sup>+</sup> Reações consideradas relacionadas ao medicamento em testes clínicos controlados com uma incidência de pelo menos 1%

\* Reações adversas identificadas pós-comercialização

<sup>‡</sup> Primariamente reportadas em pacientes tratados com linezolida por mais tempo que a duração recomendada máxima de 28 dias

<sup>^</sup> Vide itens 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de Usar

<sup>a</sup> Algumas vezes progredindo para perda de visão foram reportados em pacientes tratados com linezolida. Estes relatos foram principalmente em pacientes tratados por períodos mais longos do que a duração máxima recomendada de 28 dias

<sup>b</sup> A descoloração era removível com limpeza dental profissional (descamação manual) nos casos com desfecho conhecido

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal**

## 10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem. Entretanto, as seguintes informações podem ser úteis: recomenda-se tratamento de suporte, juntamente com a manutenção da filtração glomerular. Aproximadamente 30% de uma dose de **linezolida** é removida pela hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III – DIZERES LEGAIS

Lote, data de fabricação e data de validade: vide rótulo.

Reg. M.S. 1.5143.0048

Farm. Resp.: Fabíola F. Rorato CRF-SP: 38.718

**Fabricado por:**

Dr.Reddy's Laboratories Limited,  
Survey No. 42, 45 & 46, Bachupally Village,  
Qutubullapur Mandal, Ranga Reddy District,  
Telangana state, Índia.

**Importado por:**

Dr Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1985 galpão 11  
Jd. São Luís – São Paulo – SP  
CEP: 05802-140  
CNPJ.: 03.978.166/0001-75

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA- SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/11/2019

**SAC**  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
**0800 878 90 55**  
carebrasil@drreddys.com



LN\_0220/BL-01PC-G

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2020	Versão Atual	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2020	Versão Atual	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2020	Esta petição não está relacionada a nenhuma alteração e foi realizada para a atualização de banco de dados da Anvisa	VP/VPS	600 MG COM REV CT BL AL AL X 10