

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **NOVO-LINEZOLID**

Comprimés de linézolide
dosés à 600 mg

Agent antibactérien

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 17 novembre 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 129645

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	24
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE	26
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
MICROBIOLOGIE.....	30
TOXICOLOGIE.....	34
RÉFÉRENCES.....	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

Pr **NOVO-LINEZOLID**

Comprimés de linézolide
dosés à 600 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés / 600 mg	Lactose monohydraté <i>Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NOVO-LINEZOLID (linézolide) est indiqué pour les cas suivants :

Le traitement des adultes atteints des infections suivantes, lorsqu'elles sont causées par des souches sensibles des microorganismes à Gram positif aérobies cités.

Remarque : NOVO-LINEZOLID n'est pas indiqué pour le traitement des infections causées par des microorganismes à Gram négatif. Si on isole un agent pathogène à Gram négatif ou que l'on en soupçonne la présence, il importe d'instaurer immédiatement un traitement ciblant ce type d'agent (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (EFRV) : NOVO-LINEZOLID est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont imputables à une souche d'EFRV :

- Infections intra-abdominales, infections de la peau et des annexes cutanées et infections des voies urinaires (y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie). (*Voir ESSAIS CLINIQUES*)

Remarque : Cette indication pour les infections à EFRV repose sur des études non comparatives.

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles et souches résistantes à la méthicilline) ou *Streptococcus pneumoniae* (souches sensibles à la pénicilline seulement).

Pneumonie extra-hospitalière causée par *Streptococcus pneumoniae*; (souches sensibles à la pénicilline seulement), y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie, ou *Staphylococcus aureus* (souches sensibles et souches résistantes à la méthicilline).

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, y compris les infections du pied diabétique sans menace d'amputation ni ostéomyélite causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles et souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*.

Remarque : On n'a pas étudié le linézolide dans le traitement de la fasciite nécrosante ni des ulcères de décubitus.

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement) ou *Streptococcus pyogenes*.

Avant d'instaurer un traitement par NOVO-LINEZOLID, on doit effectuer les prélèvements appropriés pour isoler le(s) microorganisme(s) en cause et déterminer la sensibilité au NOVO-LINEZOLID. Toutefois, dans les cas d'infections où l'on soupçonne ou que l'on connaît la présence d'agents pathogènes à Gram négatif et/ou anaérobies, on doit utiliser NOVO-LINEZOLID en association avec le ou les antibiotiques appropriés en vue de conférer une protection antimicrobienne suffisante.

S'il est cliniquement justifié de le faire, on peut instaurer un traitement empirique par NOVO-LINEZOLID avant d'avoir obtenu les résultats des épreuves de sensibilité. Les données épidémiologiques locales et le profil de sensibilité aux antibiotiques peuvent aider à sélectionner le bon traitement empirique. Une fois les résultats des cultures connus, on peut adapter le traitement antimicrobien en conséquence.

Afin de réduire la résistance bactérienne aux médicaments et de maintenir l'efficacité du NOVO-LINEZOLID et des autres antibactériens, il faut recourir au NOVO-LINEZOLID seulement pour traiter les infections prouvées ou soupçonnées, qui sont causées par des bactéries sensibles au traitement. Comme l'emploi inapproprié des antibiotiques peut entraîner une hausse de la résistance des microorganismes, les prescripteurs doivent envisager sérieusement des solutions de rechange avant d'instaurer un traitement par NOVO-LINEZOLID à titre externe.

CONTRE-INDICATIONS

- NOVO-LINEZOLID (linézolide) est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue au linézolide ou à tout autre ingrédient du produit.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le linézolide ne doit pas être administré aux patients recevant un médicament qui inhibe la monoamine-oxydase-A ou la monoamine-oxydase-B (p. ex. phénelzine, isocarboxazide) ou dans les deux semaines qui suivent la prise d'un tel médicament (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Interactions éventuelles entraînant une élévation de la tension artérielle

Le linézolide ne doit pas être administré aux patients qui ont une hypertension non maîtrisée ou un phéochromocytome, qui sont en état de thyrotoxicose et/ou qui prennent l'un des types de médicaments suivants : agents sympathomimétiques à action directe ou indirecte (p. ex. pseudoéphédrine, phénylpropanolamine), agents vasopresseurs (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine), agents dopaminergiques (p. ex. dopamine, dobutamine), à moins que ces patients fassent l'objet d'une surveillance visant à déceler toute élévation éventuelle de la tension artérielle (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Syndrome sérotoninergique possible

Le linézolide ne doit pas être administré aux patients qui sont atteints de syndrome carcinoïde et/ou qui prennent un des médicaments suivants : inhibiteur du recaptage de la sérotonine, antidépresseur tricyclique, agoniste des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine (triptans), mépéridine ou buspirone, à moins que ces patients fassent l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler tout signe ou symptôme évocateur d'un syndrome sérotoninergique (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'emploi d'antibiotiques peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles. Si jamais une surinfection survient durant le traitement, on doit adopter les mesures appropriées.

L'emploi des comprimés de linézolid n'a pas été étudié chez des patients atteints d'hypertension non maîtrisée, de phéochromocytome, de syndrome carcinoïde ou d'hyperthyroïdie non traitée.

On doit éviter de consommer de grandes quantités d'aliments ou de boissons riches en tyramine lorsqu'on prend du NOVO-LINEZOLID (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment pour connaître la liste des aliments et des boissons riches en tyramine*).

L'innocuité et l'efficacité du linézolide lors d'un traitement dépassant 28 jours n'ont pas été évaluées au cours d'essais cliniques comparatifs.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été signalés avec l'emploi du linézolide. Les patients qui présentent des accès répétés de nausées ou de vomissements, une acidose sans cause apparente ou un faible taux de bicarbonate pendant le traitement par NOVO-LINEZOLID doivent faire l'objet d'une évaluation médicale immédiate.

Déséquilibre sur le plan de la mortalité au cours d'un essai expérimental mené chez des patients ayant des infections sanguines liées à un cathéter, incluant des infections au point d'insertion d'un cathéter

Un déséquilibre au chapitre de la mortalité a été observé entre des patients traités par le linézolide et des patients traités par la vancomycine/dicloxacilline/oxacilline au cours d'une étude sans insu menée chez des patients gravement malades atteints d'infections liées à un cathéter intravasculaire (78/363 [21,5 %] vs 58/363 [16,0 %]; rapport de cotes [*odds ratio*] : 1,426; IC à 95 % : 0,970-2,098). Même si aucun lien de causalité n'a été établi, le déséquilibre observé s'est produit principalement chez des patients traités par le linézolide chez qui on a isolé soit des agents pathogènes à Gram négatif, soit des agents pathogènes mixtes à Gram négatif et à Gram positif, ou qui ne présentaient aucun agent pathogène au départ, mais pas chez des patients infectés seulement par des microorganismes à Gram positif.

NOVO-LINEZOLID n'est pas indiqué chez les patients ayant des infections sanguines liées à un cathéter ou des infections au point d'insertion d'un cathéter; il ne doit donc pas être employé à cet effet.

Comme le linézolide n'a pas d'activité clinique contre les agents pathogènes à Gram négatif, il n'est pas indiqué pour le traitement des infections causées par de tels microorganismes. Si on isole un agent pathogène à Gram négatif ou que l'on en soupçonne la présence, il importe d'instaurer immédiatement un traitement ciblant ce type d'agent. Un traitement concomitant approprié est aussi nécessaire lorsque des agents pathogènes anaérobies sont isolés (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE*).

Syndrome sérotoninergique

On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques. Étant donné qu'il existe peu de données sur l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques (comme les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques et les agonistes des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine), les médecins doivent surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur du syndrome sérotoninergique (p. ex. hyperpyrexie et troubles cognitifs) chez les patients recevant une telle association médicamenteuse (*voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques*).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir TOXICOLOGIE, Cancérogénicité, Toxicologie et Mutagénicité.

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris le linézolide. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation de côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Le traitement antibactérien peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Système hématologique

Dépression médullaire

Des cas de dépression médullaire (anémie – y compris érythroblastopénie chronique acquise, leucopénie, pancytopenie et thrombocytopenie) ont été signalés chez des patients recevant du linézolide. Parmi les cas dont le dénouement est connu, une fois l'administration du linézolide interrompue, les paramètres hématologiques affectés sont revenus aux valeurs observées avant le traitement. On doit obtenir un hémogramme au moins toutes les semaines chez les patients qui reçoivent du linézolide, particulièrement ceux qui en reçoivent pendant plus de 2 semaines, ceux qui sont exposés à un risque accru d'hémorragie, ceux qui présentent déjà une dépression médullaire, ceux qui prennent des médicaments produisant une suppression de la moelle osseuse ou une diminution du taux d'hémoglobine, du nombre de plaquettes ou de la fonction plaquettaire et ceux qui reçoivent ou ont déjà reçu une antibiothérapie contre une infection chronique. On doit envisager l'arrêt du traitement par le linézolide dans les cas de manifestation ou d'aggravation de la dépression médullaire.

Pharmacologie animale

Lors des études menées chez l'animal, on a observé des cas de dépression médullaire dont les effets étaient fonction de la dose et du temps. Ils se sont manifestés par une hypocellularité de la moelle osseuse ainsi qu'une baisse de l'hématopoïèse et des taux d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes dans la circulation. Les effets hématopoïétiques sont survenus à des doses orales de 40 et de 80 mg/kg/jour chez le chien et le rat, respectivement (chez le chien, l'exposition était d'environ 0,6 fois celle qu'on prévoit chez l'humain d'après l'ASC; chez le rat, elle était équivalente à cette dernière). Les effets hématopoïétiques étaient réversibles, bien qu'au cours de certaines études, la résorption ait été incomplète pendant la période de rétablissement.

Système nerveux

On a signalé des cas de neuropathie périphérique chez des patients traités par le linézolide, principalement chez ceux qui ont reçu le médicament pendant une période plus longue que la durée maximale recommandée de 28 jours. Parmi les cas dont le dénouement est connu, seuls quelques-uns se sont résorbés à l'arrêt du traitement.

Si des symptômes de neuropathie périphérique, comme de l'engourdissement, des picotements ou une sensation de brûlure, se manifestent, l'administration du NOVO-LINEZOLID ne doit se poursuivre que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

On a signalé de rares cas de convulsions associés à la prise du linézolide. La plupart du temps, les convulsions sont survenues chez des patients présentant des antécédents de crises d'épilepsie ou des facteurs de risque d'épilepsie.

Fonction visuelle

On a signalé des cas de neuropathie optique chez des patients traités par le linézolide, principalement chez ceux qui ont reçu le médicament pendant une période plus longue que la durée maximale recommandée de 28 jours. Parmi les cas dont le dénouement est connu, seul, quelques-uns se sont résorbés à l'arrêt du traitement. Chez les patients dont la neuropathie optique a évolué vers la perte de la vue, le traitement avait dépassé la durée maximale recommandée. Des cas de vision brouillée sont survenus chez certains patients qui ont reçu du linézolide pendant moins de 28 jours.

Il faut surveiller la fonction visuelle de tout patient qui reçoit du NOVO-LINEZOLID pendant une période plus longue que la durée maximale recommandée, ainsi qu'en présence de nouveaux symptômes visuels, quelle que soit la durée du traitement. L'apparition de symptômes d'atteinte de la fonction visuelle (p. ex. modifications de l'acuité visuelle et de la perception des couleurs, vision brouillée ou anomalies du champ visuel) commande une évaluation ophtalmologique immédiate. Dans les cas de neuropathie optique, l'administration de NOVO-LINEZOLID ne doit se poursuivre que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. On ne doit utiliser NOVO-LINEZOLID pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels du traitement justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Femmes qui allaitent : Le linézolide et ses métabolites sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Les concentrations dans le lait étaient semblables à celles du plasma maternel. On ignore si le linézolide est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on doit user de prudence lorsqu'on administre NOVO-LINEZOLID à des femmes qui allaitent.

Enfants : On ne possède pas suffisamment de données sur l'innocuité et l'efficacité du linézolide chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) pour énoncer des recommandations posologiques (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants*). Par conséquent, jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, l'emploi du linézolide dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

Personnes âgées : Des 2046 patients traités par le linézolide lors d'essais cliniques de phase III ayant comparé le linézolide à des traitements de référence, 589 (29 %) avaient au moins 65 ans et 253 (12 %) avaient au moins 75 ans. On n'a pas observé de différences globales quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients et des patients plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire : On doit obtenir au moins toutes les semaines un hémogramme chez les patients qui prennent du linézolide, particulièrement ceux qui prennent du linézolide pendant plus de 2 semaines, ceux qui sont exposés à un risque accru d'hémorragie, ceux qui présentent déjà une dépression médullaire, ceux qui prennent des médicaments produisant une suppression de la moelle osseuse ou une diminution du taux d'hémoglobine, du nombre de plaquettes ou de la fonction plaquettaire et ceux qui reçoivent ou ont déjà reçu une antibiothérapie contre une infection chronique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique, Dépression médullaire*).

Il faut surveiller la fonction visuelle de tout patient qui reçoit du NOVO-LINEZOLID pendant une période plus longue que la durée maximale recommandée, ainsi qu'en présence de nouveaux symptômes visuels, quelle que soit la durée du traitement. L'apparition de symptômes d'atteinte de la fonction visuelle (p. ex. modifications de l'acuité visuelle et de la perception des couleurs, vision brouillée ou anomalies du champ visuel) commande une évaluation ophtalmologique immédiate (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité des comprimés de linézolide a été évaluée chez 2046 patients adultes inscrits à 7 essais cliniques de phase III comparant le linézolide à des traitements de référence pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 28 jours. Au cours de ces études, 85 % des effets indésirables signalés avec le linézolide ont été qualifiés de légers à modérés; les plus fréquents ont été la diarrhée (fréquence dans l'ensemble des études : 2,8 à 11,0 %), les céphalées (fréquence dans l'ensemble des études : 0,5 à 11,3 %) et les nausées (fréquence dans l'ensemble des études : 3,4 à 9,6 %).

Les autres effets indésirables signalés lors des études de phases II et III comprennent la candidose buccale, la candidose vaginale, l'hypertension, la dyspepsie, les douleurs abdominales localisées, le prurit et la coloration anormale de la langue.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et

ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Essais cliniques de phase III :

Le Tableau 1 présente les taux d'effets indésirables liés au médicament signalés avec chaque dose de linézolide chez au moins 1 % des patients adultes dans le cadre des essais cliniques.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables liés au médicament survenant chez > 1 % des patients adultes traités par le linézolide lors d'essais cliniques comparant le linézolide à d'autres agents.

Effet indésirable	Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées		Ensemble des autres indications	
	Linézolide à 400 mg par voie orale toutes les 12 h (n = 548)	Agent de comparaison (n = 537)	Linézolide à 600 mg toutes les 12 h (n = 1498)	Ensemble des autres agents de comparaison (n = 1464)
Pourcentage de patients ayant présenté au moins 1 effet indésirable lié au médicament	25,4	19,6	20,4	14,3
Pourcentage des patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament [†]	3,5	2,4	2,1	1,7
Diarrhée	5,3	4,8	4	2,7
Nausées	3,5	3,5	3,3	1,8
Céphalées	2,7	2,2	1,9	1
Altération du goût	1,8	2	0,9	0,2
Candidose vaginale	1,6	1,3	1	0,4
Infection fongique	1,5	0,2	0,1	< 0,1
Résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique	0,4	0	1,3	0,5
Vomissements	0,9	0,4	1,2	0,4
Coloration anormale de la langue	1,1	0	0,2	0
Étourdissements	1,1	1,5	0,4	0,3
Candidose buccale	0,4	0	1,1	0,4

[†] Les effets indésirables liés au médicament ayant le plus souvent mené à l'arrêt du traitement par le linézolide ont été les nausées, les céphalées, la diarrhée et les vomissements.

Lors d'essais cliniques comparatifs, au moins 1 % des sujets ont également fait état de douleur, de crampes et de distension abdominales, et ont présenté des anomalies dans les résultats des épreuves hématologiques.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Lors d'essais cliniques comparatifs, les effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement par le linézolide et dont la fréquence était inférieure à 1 % mais supérieure à 0,1 % comprenaient les suivants :

Appareil ou système

Métabolisme et nutrition	Taux élevé d'amylase, hyperglycémie, hyponatrémie, taux élevés de lipase, de créatine phosphokinase sérique, d'ASAT et d'ALAT
Sens	Vision trouble, acouphène
Appareil locomoteur	Aucun
Sang et lymph	Éosinophilie, neutropénie, thrombocytopenie
Appareil respiratoire	Aucun
Système cardiovasculaire	Hypertension, phlébite
Appareil digestif	Constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, glossite, soif accrue, stomatite et coloration anormale de la langue
Système nerveux	Étourdissements, hypoesthésie, insomnie, paresthésie
Organisme entier	Douleur abdominale, frissons, diaphorèse, fatigue, infection fongique, douleur au point d'injection/d'entrée vasculaire d'un cathéter et phlébite/thrombophlébite au point d'injection/d'entrée vasculaire d'un cathéter
Appareil urogénital	Polyurie et vaginite/infection vaginale
Peau	Dermatite, candidose cutanée, prurit, éruption cutanée et urticaire

Lors d'essais cliniques comparatifs, le tableau des effets indésirables liés au médicament, classifiés selon l'appareil ou le système touché et dont la fréquence était inférieure à 1,0 %, mais supérieure à 0,1 %, était semblable à celui qu'on a observé avec les agents de comparaison.

Lors d'essais cliniques comparatifs, les effets indésirables graves possiblement ou probablement liés au traitement par le linézolide et dont la fréquence était inférieure à 0,1 % comprenaient les suivants : hypertension, insuffisance rénale, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, pancréatite, thrombocytopenie, accès ischémiques transitoires et vomissements.

Essais cliniques de phase IV :

Lors d'un essai de phase IV (étude 113) au cours duquel on a comparé le linézolide à un traitement de référence auprès d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique (« infections du pied diabétique »; voir **ESSAIS CLINIQUES**), la majorité des effets indésirables liés au médicament ont été qualifiés de légers ou de modérés; 13 % d'entre eux ont été considérés comme graves et, hormis la diarrhée (0,8 %), chacun de ces effets indésirables graves n'a été signalé que chez un seul patient.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables liés au médicament et signalés en cours d'étude chez ≥ 1 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement (Étude 113 : emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])

Appareil ou système (classification COSTART)	Effet indésirable (terminologie médicale équivalente*)	Groupe de traitement	
		Linézolide N = 241 n (%) [†]	Agent de comparaison N = 120 n (%) [†]
Total des effets indésirables signalés	Patients ayant signalé au moins 1 effet indésirable lié au médicament	64 (26,6)	12 (10,0)
Appareil digestif	Diarrhée	18 (7,5)	4 (3,3)
	Nausées	14 (5,8)	0
	Vomissements	4 (1,7)	1 (0,8)
	Dyspepsie	3 (1,2)	1 (0,8)
	Diminution de l'appétit	3 (1,2)	0
Sang et lymphhe	Anémie	11 (4,6)	0
	Thrombocytopénie	9 (3,7)	0

* Ces données représentent le nombre (pourcentage) de patients qui ont signalé un effet indésirable en cours d'étude. Les patients chez qui le même effet est survenu à plusieurs reprises n'ont été inclus qu'une seule fois dans le pourcentage indiqué pour l'effet en question.

† Tous les pourcentages se fondent sur le nombre de patients inclus dans l'analyse selon l'intention de traiter.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Lors de l'étude 113, les effets indésirables possiblement ou probablement liés au linézolide et dont la fréquence était inférieure à 1,0 %, mais supérieure à 0,1 %, étaient les suivants :

Appareil ou système

Métabolisme et nutrition	Anomalies de la cicatrisation, hypoglycémie, hypokaliémie, élévation du taux de LDH
Sens	Altération du goût
Appareil locomoteur	Aucun
Sang et lymphhe	Ecchymose/contusion, neutropénie
Appareil respiratoire	Dyspnée
Système cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque, troubles vasculaires périphériques
Appareil digestif	Anorexie, douleur biliaire, colite à <i>C. difficile</i> , ictère cholestatique, trouble digestif non spécifié, trouble rectal, flatulence, hémorragie digestive, candidose buccale
Système nerveux	Désorientation, étourdissements, somnolence
Organisme entier	Crampes abdominales, douleur abdominale localisée, asthénie, trouble des muqueuses, fatigue, céphalées, infection fongique non spécifiée, infection non classifiée ailleurs, anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire, autres

Appareil urogénital	Aucun
Peau	Dermatite, dermatite fongique, érythème, éruption cutanée, ulcère cutané

Lors de l'étude 113, sept des patients traités par le linézolide ont signalé des effets indésirables graves, à savoir : insuffisance cardiaque, trouble vasculaire périphérique; douleur biliaire et ictère cholestatique; colite à *Clostridium difficile*; hémorragie digestive; anémie; et hypokaliémie.

Essais cliniques de phase III :

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

L'administration de linézolide à des adultes, à des doses allant jusqu'à 600 mg toutes les 12 heures pendant une période pouvant atteindre 28 jours, a été associée à une thrombocytopenie. Lors d'essais de phase III comparant le linézolide à des agents de référence, le pourcentage de patients qui ont présenté une numération plaquettaire très faible (inférieure à 75 % de la limite inférieure de la normale et/ou des valeurs initiales) a été de 2,4 % (intervalle parmi les études : 0,3 à 10,0 %) avec le linézolide et de 1,5 % (intervalle parmi les études : 0,4 à 7,0 %) avec un agent de comparaison.

La thrombocytopenie associée à l'emploi de linézolide semble dépendre de la durée du traitement (elle survient généralement après plus de 2 semaines de traitement). Chez la plupart des patients, la numération plaquettaire est revenue aux valeurs normales ou initiales durant la période de suivi. La thrombocytopenie n'était accompagnée d'aucun effet indésirable connexe lors de ces essais. Des saignements ont été signalés chez des patients thrombocytopeniques recevant le linézolide dans le cadre d'un programme à des fins humanitaires; on ne peut déterminer le rôle du linézolide sur ce plan (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Les variations observées dans les autres paramètres de laboratoire, sans égard à leur lien avec le médicament, ont été semblables avec le linézolide et les agents de comparaison. La plupart de ces variations n'étaient pas significatives sur le plan clinique, n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement et étaient réversibles. Les pourcentages de patients ayant obtenu au moins une anomalie marquée dans un résultat d'épreuve hématologique ou biologique sont présentés aux Tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Pourcentage de patients adultes qui ont obtenu au moins une anomalie marquée dans un résultat d'épreuve hématologique* lors d'essais cliniques ayant comparé le linézolide à des agents de référence.

Épreuve de laboratoire	Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées		Ensemble des autres indications	
	Linézolide à 400 mg toutes les 12 h	Agent de comparaison	Linézolide à 600 mg toutes les 12 h	Ensemble des autres agents de comparaison
Hémoglobine (g/L)	0,9	0,0	7,1	6,6
Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L)	0,7	0,8	3,0	1,8
Numération leucocytaire (x 10 ⁹ /L)	0,2	0,6	2,2	1,3
Neutrophiles (x 10 ⁶ /L)	0,0	0,2	1,1	1,2

- * < 75 % (< 50 % pour les neutrophiles) de la limite inférieure de la normale (LIN) lorsque les valeurs initiales étaient normales;
 < 75 % (< 50 % pour les neutrophiles) de la LIN et des valeurs initiales lorsque les valeurs initiales étaient anormales.

Tableau 4. Pourcentage de patients adultes qui ont obtenu au moins une anomalie marquée dans un résultat d'épreuve biologique* lors d'essais cliniques ayant comparé le linézolide à des agents de référence.

Épreuve de laboratoire	Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées		Ensemble des autres indications	
	Linézolide à 400 mg toutes les 12 h	Agent de comparaison	Linézolide à 600 mg toutes les 12 h	Ensemble des autres agents de comparaison
ASAT (U/L)	1,7	1,3	5,0	6,8
ALAT (U/L)	1,7	1,7	9,6	9,3
LDH (U/L)	0,2	0,2	1,8	1,5
Phosphatase alcaline (U/L)	0,2	0,2	3,5	3,1
Lipase (U/L)	2,8	2,6	4,3	4,2
Amylase (U/L)	0,2	0,2	2,4	2,0
Bilirubine totale (nmol/L)	0,2	0,0	0,9	1,1
Azote uréique du sang (mmol/L)	0,2	0,0	2,1	1,5
Créatinine (nmol/L)	0,2	0,0	0,2	0,6

- * > 2×limite supérieure de la normale (LSN) lorsque les valeurs initiales étaient normales;
 > 2 × LSN et > 2 × valeurs initiales lorsque les valeurs initiales étaient anormales.

Essais cliniques de phase IV :

Le Tableau 5 présente la fréquence des valeurs anormales obtenues lors de certaines épreuves hématologiques réalisées à la fin du traitement dans le cadre de l'étude 113.

Tableau 5. Fréquence des valeurs anormales obtenues lors d'épreuves hématologiques choisies réalisées à la fin du traitement (Étude 113 : emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])

Épreuve hématologique	Valeurs anormales significatives sur le plan clinique* / Ensemble des valeurs anormales pour l'épreuve en question	
	Linézolide n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)
Hémoglobine	9/111 (8,1)	1/52 (1,9)
Hématocrite	6/112 (5,4)	1/49 (2,0)
Numération leucocytaire	2/26 (7,7)	1/12 (8,3)
Numération plaquettaire	9/43 (20,9)	3/16 (18,8)

- * Considérées comme significatives sur le plan clinique par l'investigateur.

Le Tableau 6 présente la fréquence des valeurs anormales obtenues lors de certaines épreuves biologiques réalisées à la fin du traitement dans le cadre de l'étude 113.

Tableau 6. Fréquence des valeurs anormales obtenues lors d'épreuves biologiques choisies réalisées à la fin du traitement (Étude 113 : emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])

Épreuve biologique	Valeurs anormales significatives sur le plan clinique* / Ensemble des valeurs anormales pour l'épreuve en question	
	Linézolide n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)
ALAT	3/32 (9,4)	1/15 (6,7)
ASAT	1/24 (4,2)	1/19 (5,3)
Bicarbonate	1/22 (4,5)	0/15
Déshydrogénase lactique	3/38 (7,9)	0/16
Amylase	3/17 (17,6)	0/18

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase

* Considérées comme significatives sur le plan clinique par l'investigateur.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

On a signalé des cas de dépression médullaire (anémie – y compris érythroblastopénie chronique acquise, leucopénie, pancytopenie et thrombocytopenie) après la commercialisation du linézolide (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Des cas de neuropathie périphérique et de neuropathie optique évoluant parfois vers la perte de la vue ont été signalés chez des patients traités par le linézolide, principalement chez ceux qui ont reçu le médicament pendant une période plus longue que la durée maximale recommandée de 28 jours (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Des cas d'acidose lactique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*), de convulsions (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux*), d'œdème angioneurotique et d'anaphylaxie ont été signalés.

De très rares cas de troubles cutanés bulleux rappelant ceux qu'on observe en présence du syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés.

On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses*).

On a choisi d'inclure ces manifestations en raison soit de leur gravité, soit de leur fréquence, soit de leur lien causal possible au NOVO-LINEZOLID ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme elles sont signalées de façon volontaire par une population de taille inconnue, on ne peut faire d'estimation de leur fréquence ni établir de lien de cause à effet précis.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ : Le linézolide ne stimule pas le cytochrome P₄₅₀ (CYP) chez le rat. Il n'est pas métabolisé d'une manière décelable par le cytochrome P₄₅₀ chez l'humain et n'inhibe pas l'action des isoformes cliniquement significatives de ce dernier (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le linézolide interagisse avec des médicaments dont la biotransformation dépend du cytochrome P₄₅₀. L'administration concomitante de linézolide ne modifie pas de façon marquée les caractéristiques pharmacocinétiques de la (S)-warfarine, laquelle est considérablement métabolisée par le CYP2C9. Les médicaments tels que la warfarine et la phénytoïne, lesquelles sont des substrats du CYP2C9, peuvent être administrés en concomitance avec le linézolide sans réglage de la dose.

Interactions médicament-médicament

Inhibition de la monoamine-oxydase : Le linézolide est un inhibiteur faible, non sélectif et réversible de la monoamine-oxydase-A (MAO-A) et de la monoamine-oxydase-B (MAO-B). Il risque donc d'interagir avec des agents adrénergiques et sérotoninergiques. Des études menées auprès de volontaires en bonne santé ont évalué l'effet du linézolide sur les réactions pharmacodynamiques à la tyramine, aux amines sympathomimétiques et au dextrométhorphan (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Agents adrénergiques : Une réponse vasopressive significative a été observée chez des adultes en bonne santé recevant des doses de linézolide et de tyramine supérieures à 100 mg. Par conséquent, les patients traités par le linézolide doivent éviter de consommer de grandes quantités d'aliments ou de boissons à forte teneur en tyramine.

Une augmentation réversible de la réponse vasopressive aux agents ayant une action sympathomimétique indirecte, aux agents vasopresseurs ou aux agents dopaminergiques pourrait s'observer chez certaines personnes recevant du NOVO-LINEZOLID. On doit diminuer et régler les doses initiales des agents adrénergiques, telles la dopamine et l'épinéphrine, de manière à obtenir la réponse désirée (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Une stimulation réversible de la réponse vasopressive au chlorhydrate de pseudoéphédrine (PSE) ou au chlorhydrate de phénylpropanolamine (PPA) a été observée lors de l'administration du linézolide à des sujets normotendus en santé. Aucune étude similaire n'a été menée auprès de patients hypertendus. Les études sur les interactions médicamenteuses menées auprès de sujets normotendus ont évalué les effets des agents suivants sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque : placebo, PPA seule, PSE seule, linézolide seul, et association de linézolide à l'état d'équilibre (600 mg toutes les 12 h pendant 3 jours) à deux doses de PPA (25 mg) ou de PSE (60 mg) administrées à 4 heures d'intervalle. Aucun de ces traitements n'a eu d'effet sur la fréquence cardiaque. Les deux traitements d'association ont provoqué une élévation de la tension artérielle. Celle-ci a atteint des valeurs maximales de 2 à 3 heures après l'administration de la deuxième dose de PPA ou de PSE et est revenue aux valeurs initiales de 2 à 3 heures plus tard.

Agents sérotoninergiques : Une étude visant à évaluer l'éventuelle interaction du linézolide avec un inhibiteur du recaptage de la sérotonine (le dextrométhorphan) a été menée auprès de volontaires en bonne santé. On n'a trouvé aucune différence significative quant aux mesures pharmacodynamiques de température, à la substitution de codes, à la sédation évaluée par une infirmière, à la tension artérielle ou au pouls lorsque les patients recevaient du dextrométhorphan avec ou sans linézolide. Les effets d'autres inhibiteurs du recaptage de la sérotonine n'ont pas été étudiés. On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques. Étant donné qu'il existe peu de données sur l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques, les médecins doivent surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur du syndrome sérotoninergique (p. ex. hyperpyrexie et troubles cognitifs) chez les patients recevant une telle association médicamenteuse (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Antibiotiques :

Aztréonam : Ni la pharmacocinétique du linézolide ni celle de l'aztréonam ne sont modifiées lors de l'administration concomitante de ces 2 agents.

Gentamicine : Ni la pharmacocinétique du linézolide ni celle de la gentamicine ne sont modifiées lors de l'administration concomitante de ces 2 agents.

Antiacides : Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet des antiacides et des agents chélateurs. Vu la structure chimique du linézolide, on ne s'attend pas à ce que son association à de tels agents n'ait d'incidence sur son absorption.

Interactions médicament-aliments

On doit éviter de consommer de grandes quantités d'aliments ou de boissons riches en tyramine lorsqu'on prend NOVO-LINEZOLID. On doit consommer moins de 100 mg de tyramine par repas. Les aliments riches en tyramine sont ceux dont les protéines ont été modifiées soit par vieillissement, fermentation, marinage ou fumage pour améliorer la saveur, comme les fromages vieillis (0 à 15 mg de tyramine par 28 g), les viandes fermentées ou séchées à l'air (0,1 à 8 mg de tyramine par 28 g), la choucroute (8 mg de tyramine par 224 g), la sauce soya (5 mg de tyramine par cuillerée à thé), la bière en fût (4 mg de tyramine par 360 mL) et le vin rouge (0 à 6 mg de tyramine par 240 mL). La teneur en tyramine des aliments riches en protéines peut augmenter s'ils sont conservés longtemps ou mal réfrigérés.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas signalé d'interaction avec les analyses de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de NOVO-LINEZOLID (linézolide) dans le traitement des infections chez les adultes est décrite au Tableau 7. Les doses de NOVO-LINEZOLID sont administrées toutes les 12 heures.

Tableau 7. Directives posologiques pour NOVO-LINEZOLID

Infection*	Posologie et voie d'administration	Durée recommandée du traitement (jours consécutifs)
Infections à <i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine, y compris celles qui s'accompagnent d'une bactériémie	600 mg par voie orale toutes les 12 h	De 14 à 28
Pneumonie nosocomiale	600 mg par voie orale toutes les 12 h	De 10 à 14
Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées : a) à l'exception des infections du pied diabétique b) infections du pied diabétique sans menace d'amputation ni ostéomyélite	600 mg par voie orale toutes les 12 h 600 mg par voie orale toutes les 12 h	De 10 à 14 De 14 à 28
Pneumonie extra-hospitalière, y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie	600 mg par voie orale toutes les 12 h	De 10 à 14

* Due aux agents pathogènes désignés (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

** La suspension orale de linézolide n'est pas commercialisée par Teva Canada Limitée.

En cas d'infection à SARM, NOVO-LINEZOLID doit être administré à raison de 600 mg toutes les 12 heures.

Lors d'essais cliniques comparatifs, la durée du traitement définie par le protocole pour toutes les infections a varié de 7 à 28 jours. La durée totale du traitement a été déterminée par le médecin traitant en fonction du foyer et de la gravité de l'infection, ainsi que de la réponse du patient.

Les comprimés NOVO-LINEZOLID peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il convient d'omettre la dose oubliée et de reprendre l'horaire posologique habituel. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas présumé de surdosage, prière de communiquer

avec le centre antipoison de sa région.

Dans les cas de surdosage, une intervention de soutien est conseillée, avec maintien de la filtration glomérulaire. L'hémodialyse peut accélérer l'élimination du linézolide. Lors d'un essai clinique de phase I, environ 30 % d'une dose de linézolide ont été éliminés pendant une séance d'hémodialyse de 3 heures commençant 3 heures après l'administration de la dose de linézolide. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination du linézolide par dialyse péritonéale ou hémoperfusion. Les signes cliniques de toxicité aiguë chez les animaux ont été l'ataxie et une diminution de l'activité chez les rats et des vomissements et des tremblements chez les chiens traités par 3000 mg/kg/jour et 2000 mg/kg/jour, respectivement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le linézolide est un agent antibactérien synthétique d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, ayant une activité *in vitro* contre les bactéries à Gram positif aérobies, certaines bactéries à Gram négatif et les microorganismes anaérobies. Le linézolide inhibe la synthèse protéique bactérienne par un mode d'action unique. Le linézolide se lie à certains sites de l'ARN ribosomique (ARN_r) 23S de la sous-unité 50S bactérienne et empêche la formation du complexe d'initiation 70S, qui est essentielle au processus de traduction de l'ARN_m bactérien. Le mode d'action du linézolide (oxazolidinones) diffère de celui des autres classes d'antibiotiques (p. ex. aminosides, bêta-lactamines, antagonistes de l'acide folique, glycopeptides, lincosamides, quinolones, rifamycines, streptogramines, tétracyclines, chloramphénicol). La résistance croisée entre le linézolide et les classes d'antibiotiques mentionnées précédemment n'est donc pas probable. Le linézolide est actif contre certaines bactéries à Gram positif sensibles ou résistantes à ces antibiotiques. Les tests *in vitro* ont montré que la résistance au linézolide se développe lentement, par des mutations à étapes multiples dans l'ARN_r 23S, et survient à une fréquence de 1×10^{-9} à 1×10^{-11} .

Pharmacocinétique

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques du linézolide après l'administration à des adultes de doses orales et intraveineuses uniques et multiples sont résumées au Tableau 8. Les concentrations plasmatiques de linézolide à l'état d'équilibre après l'administration orale de 600 mg toutes les 12 heures sont illustrées à la Figure 1.

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) du linézolide chez les adultes

Dose de linézolide	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	T _{max} (h)	ASC* (µg•h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)
Comprimés à 400 mg						
dose unique	8,10 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,10 (25,00)	5,20 (1,50)	146 (67)
2 doses par jour [†]	11,00 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,40 (33,50)	4,69 (1,70)	110 (49)
Comprimés à 600 mg						
dose unique	12,70 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
2 doses par jour	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)

Injection i.v. de 600 mg[†]						
dose unique	12,90 (1,60)	---	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
2 doses par jour	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
Suspension orale à 600 mg[‡]						
dose unique	11,00 (2,76)	---	0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (1,71)	141 (45)

* ASC pour une dose unique = $ASC_{0-\infty}$; pour des doses multiples = $ASC_{0-\tau}$

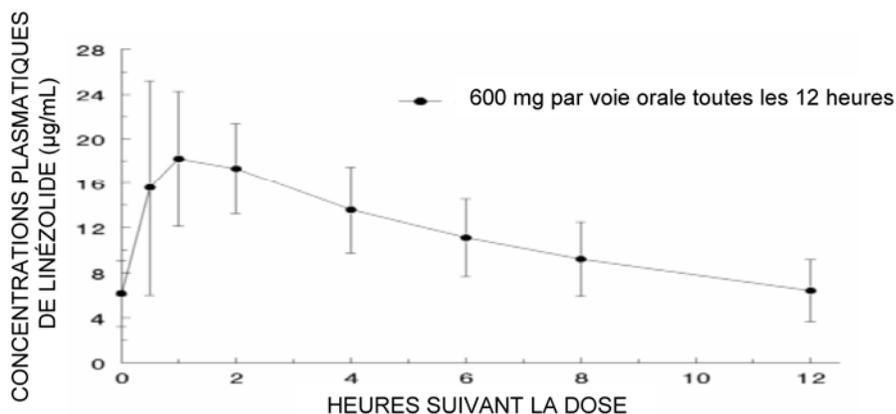
† Données normalisées à partir d'une dose de 375 mg

‡ Données normalisées à partir d'une dose de 625 mg

C_{max} = concentration plasmatique maximale; C_{min} = concentration plasmatique minimale; T_{max} = temps correspondant à la C_{max} ; ASC = aire sous la courbe concentration-temps; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination; CL = clairance systémique

Les concentrations plasmatiques minimales moyennes (C_{min}) à l'état d'équilibre après l'administration orale de 400 ou de 600 mg de linézolide toutes les 12 heures ont été de 3,08 et de 6,15 $\mu\text{g/mL}$, respectivement, et les concentrations maximales moyennes correspondantes (C_{max}), de 11,0 et de 21,2 $\mu\text{g/mL}$, respectivement. Ces résultats indiquent qu'avec de tels schémas posologiques, les C_{min} sont près ou au-dessus des CMI_{90} les plus élevées (4 $\mu\text{g/mL}$) établies pour les microorganismes ciblés.

Figure 1. Concentrations plasmatiques de linézolide à l'état d'équilibre après l'administration orale de 600 mg (comprimés) toutes les 12 heures à des adultes (moyenne \pm écart-type, n = 16)



Absorption : Le linézolide est rapidement et considérablement absorbé après son administration par voie orale. Comme on le voit à la Figure 1, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes de 1 à 2 heures environ après la prise, et la biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. C'est pourquoi le linézolide peut être administré par voie orale ou intraveineuse sans ajustement de la dose.

Le linézolide peut être administré sans égard au moment des repas. Lorsque le linézolide est pris avec des aliments riches en matières grasses, le T_{max} augmente de 1,5 à 2,2 heures et la C_{max} diminue d'environ 17 %. Cependant, l'exposition totale mesurée d'après les valeurs de l' $ASC_{0-\infty}$ ne s'en trouve pas modifiée.

Distribution : Les études pharmacocinétiques chez les animaux et les humains ont démontré que le linézolide se distribue facilement dans les tissus bien irrigués. La liaison du linézolide aux protéines plasmatiques est d'environ 31 % et ne dépend pas de la concentration. Le volume de distribution du linézolide à l'état d'équilibre a été en moyenne de 40 à 50 litres chez des volontaires adultes en bonne santé.

On a déterminé la concentration de linézolide dans divers liquides organiques chez un faible nombre de volontaires au cours d'études de phase I après l'administration de doses multiples de linézolide. Le rapport des concentrations salive sur plasma du linézolide était de 1,2 à 1 et le rapport sueur sur plasma était de 0,55 à 1. Le rapport était de 4,5 à 1 pour le liquide du revêtement épithélial, et de 0,15 à 1 pour les cellules alvéolaires des poumons lorsqu'il était mesuré à la C_{max} à l'état d'équilibre. Lors d'une étude de faible envergure menée auprès de sujets porteurs de dérivations ventriculo-péritonéales dont les méninges n'étaient pas enflammées, le rapport liquide céphalorachidien-plasma du linézolide à la C_{max} était de 0,7 à 1 après l'administration de doses multiples de linézolide.

Biotransformation : Le linézolide est principalement métabolisé par oxydation chimique du cycle morpholine, ce qui produit 2 métabolites inactifs à cycle ouvert portant une fonction acide carboxylique : un acide amino-éthoxy-acétique (métabolite A) et un métabolite hydroxy-éthyl-glycine (métabolite B). La formation du métabolite B résulte d'un mécanisme d'oxydation chimique non enzymatique *in vitro*. Chez le rat, le linézolide ne stimule pas le cytochrome P₄₅₀ (CYP); des études *in vitro* ont démontré que le linézolide n'est pas métabolisé d'une manière décelable par le cytochrome P₄₅₀ chez l'humain et n'inhibe pas l'action des isoformes cliniquement significatives de ce dernier (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

L'absence d'effet du linézolide sur le CYP2C9 a été démontrée lors d'une étude chez des volontaires en bonne santé au cours de laquelle la warfarine servait de témoin métabolique.

Excrétion : La clairance non rénale compte pour environ 65 % de la clairance totale du linézolide. À l'état d'équilibre, environ 30 % de la dose se retrouvent dans l'urine sous forme inchangée; 40 % de la dose sont excrétés sous forme de métabolite B et 10 %, sous forme de métabolite A. La clairance rénale du linézolide est faible (en moyenne 40 mL/min) et porte à croire à une réabsorption tubulaire nette. Le linézolide n'est pratiquement pas excrété sous forme intacte dans les selles, alors qu'environ 6 % de la dose apparaissent dans les selles sous forme de métabolite B et 3 %, sous forme de métabolite A.

On a observé une clairance légèrement non linéaire après l'administration de doses croissantes de linézolide, ce qui semble dû à la faible clairance rénale et non rénale du linézolide aux concentrations plus élevées. Toutefois, la différence de clairance était faible et ne s'est pas reflétée dans la demi-vie d'élimination apparente.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Il existe actuellement peu de données sur la pharmacocinétique du linézolide après l'administration de doses multiples à des enfants de tout âge. On ne possède pas suffisamment de données sur l'innocuité et l'efficacité du linézolide chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). Il faudra effectuer d'autres études pour énoncer des recommandations posologiques sûres et efficaces.

Les études pharmacocinétiques indiquent qu'après l'administration de doses uniques ou multiples à des enfants (de 1 semaine à < 12 ans), la clairance du linézolide (selon le poids corporel en kg) était plus grande chez les enfants que chez les adultes, mais diminuait avec l'âge.

Chez les enfants de 1 semaine à < 12 ans, l'administration quotidienne de 10 mg/kg toutes les 8 heures a donné des expositions proches de celles atteintes avec une posologie de 600 mg, 2 fois par jour, chez les adultes.

Chez les nouveau-nés allant jusqu'à 1 semaine, la clairance systémique du linézolide (selon le poids corporel en kg) augmente rapidement durant la première semaine de vie. Par conséquent, si on administre quotidiennement 10 mg/kg toutes les 8 heures à des nouveau-nés, l'exposition systémique sera la plus importante le premier jour après la naissance. Toutefois, on ne s'attend pas à une accumulation excessive avec ce schéma posologique durant la première semaine de vie, puisque la clairance augmente rapidement durant cette période.

Chez les adolescents (de ≥ 12 ans à < 18 ans), les données pharmacocinétiques du linézolide ont été semblables à celles observées chez les adultes, après l'administration d'une dose de 600 mg. Par conséquent, les adolescents qui reçoivent quotidiennement 600 mg toutes les 12 heures auront une exposition similaire à celle notée chez les adultes recevant la même dose.

Personnes âgées : La pharmacocinétique du linézolide n'est pas modifiée de façon significative chez les personnes âgées (≥ 65 ans). C'est pourquoi aucun réglage de la dose n'est requis chez les patients âgés.

Sexe : Le volume de distribution du linézolide est légèrement plus faible chez les femmes. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes, ce qui s'explique en partie par les différences de poids corporel. Après l'administration d'une dose de 600 mg, la clairance moyenne orale est d'environ 38 % plus faible chez les femmes que chez les hommes. Cependant, il n'y a pas de différence significative de la constante apparente moyenne de la vitesse d'élimination ou de la demi-vie entre les 2 sexes. Ainsi, on ne s'attend pas à ce que l'exposition au médicament chez les femmes augmente considérablement au-delà des valeurs qu'on sait bien tolérées. C'est pourquoi un réglage de la dose en fonction du sexe n'est pas requis.

Race : La clairance totale du linézolide n'est pas influencée par la race. C'est pourquoi un réglage de la dose en fonction de la race n'est pas requis.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du linézolide n'est pas modifiée chez les patients (n = 7) atteints d'insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). D'après l'information dont nous disposons, aucun réglage de la dose n'est recommandé dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique du linézolide en présence d'insuffisance hépatique grave n'a pas été évaluée.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la molécule mère (le linézolide) n'est pas modifiée en présence d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré. Cependant, les 2 principaux métabolites primaires du linézolide peuvent s'accumuler chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'accumulation étant proportionnelle à la gravité du dysfonctionnement rénal (*voir le Tableau 9*). La signification clinique de l'accumulation de ces 2 métabolites n'a pas été déterminée en présence d'insuffisance rénale grave. Étant donné que des concentrations plasmatiques similaires de linézolide sont atteintes indépendamment de la fonction rénale, on ne recommande aucun réglage de la dose en présence d'insuffisance rénale. Mais vu l'absence d'information sur la signification clinique de l'accumulation des principaux métabolites, la décision d'administrer du linézolide aux patients atteints d'insuffisance rénale doit être prise à la lumière des risques associés à l'accumulation de ces métabolites. Le linézolide et ses 2 métabolites sont éliminés par la dialyse.

Nous ne disposons d'aucune information sur l'effet de la dialyse péritonéale sur la pharmacocinétique du linézolide. Environ 30 % d'une dose ont été éliminés en une séance de dialyse de 3 heures ayant débuté 3 heures après l'administration de la dose de linézolide. Le linézolide doit donc être administré après l'hémodialyse.

Tableau 9. ASC et demi-vies d'élimination moyennes (écart-type) du linézolide et des métabolites A et B après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de linézolide à des patients adultes présentant divers degrés d'insuffisance rénale

Paramètre	Sujets en bonne santé CL _{Cr} > 80 mL/min	Insuffisance rénale modérée 30 < CL _{Cr} < 80 mL/min	Insuffisance rénale grave 10 < CL _{Cr} < 30 mL/min	Patients dialysés	
				Entre les séances de dialyse	Pendant la dialyse
Linézolide					
ASC _{0-∞} , µg•h/mL	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
t _{1/2} , heures	6,4 (2,2)	6,1 (1,7)	7,1 (3,7)	8,4 (2,7)	7,0 (1,8)
Métabolite A					
ASC ₀₋₄₈ , µg•h/mL	7,6 (1,9)	11,7 (4,3)	56,5 (30,6)	185 (124)	68,8 (23,9)
t _{1/2} , heures	6,3 (2,1)	6,6 (2,3)	9,0 (4,6)	Sans objet	Sans objet
Métabolite B					
ASC ₀₋₄₈ , µg•h/mL	30,5 (6,2)	51,1 (38,5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)

t _{1/2} , heures	6,6 (2,7)	9,9 (7,4)	11,0 (3,9)	Sans objet	Sans objet
---------------------------	-----------	-----------	------------	------------	------------

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les comprimés NOVO-LINEZOLID à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Garder le flacon hermétiquement fermé, à l'abri de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NOVO-LINEZOLID sont offerts en comprimés dosés à **600 mg** (comprimé pelliculé blanc, en forme de capsule modifiée, portant l'inscription en relief « 93 » sur un côté et « 7490 » sur l'autre), en flacons de 20 et 100.

Les comprimés NOVO-LINEZOLID contiennent les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

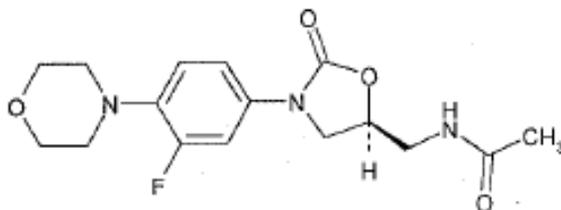
Dénomination commune : Linézolide

Nom chimique : *N*-[[[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-1,3-oxalidin-5-yl]méthyl]acétamide

Formule moléculaire : $C_{16}H_{20}FN_3O_4$

Masse moléculaire : 337,35

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé

Solubilité : Complètement soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans le méthanol.

Valeurs pK_a : Le pK_a calculé est de 1,8.

Point de fusion : 177,0 °C à 182,0 °C

ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés TEVA-LINEZOLID (linézolide) à 600 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd. pour Teva Canada Limitée) et de celle des Zyvoxam^{MC} (linézolide) à 600 mg (Pfizer Canada Inc.), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 600 mg lors de deux traitements administrés à l'insu à 19 sujets (hommes et femmes âgés de 18 à 55 ans) à jeun, non-fumeurs et en bonne santé.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Linézolide (1 × 600 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC à 90 %)
ASC _t (µg•h/mL)	115,362 118,911 (25)	119,110 123,574 (29)	96,85	89,66 – 104,62
ASC _{inf} (µg•h/mL)	118,135 121,921 (26)	121,996 126,774 (29)	96,84	89,31 – 104,99
C _{max} (µg/mL)	14,629 14,852 (18)	14,495 14,693 (17)	100,92	92,47 – 110,14
t _{max} [§] (h)	1,09 (75)	1,10 (57)		
t _{1/2} [§] (h)	5,80 (26)	5,99 (25)		

* Comprimés Novo-Linezolid à 600 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Les comprimés Zyvoxam^{MC} à 600 mg (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

ESSAIS CLINIQUES

Des études cliniques ont été menées afin d'établir l'innocuité et l'efficacité du linézolide chez les adultes pour le traitement des infections décrites dans la section **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**. Toutefois, la présente section ne fournit des données que sur l'indication relative aux infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (EFRV) et aux infections compliquées de la peau et des annexes cutanées – infections du pied diabétique.

Infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine

Lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement, les patients présentant des infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (EFRV) ont affiché les taux de réponse suivants (Tableau 10) :

Tableau 10. Taux de guérison clinique lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement chez les patients présentant des infections à EFRV (données regroupées pour les cas d'EFRV)*

Source d'infection	Population en intention de traiter n/N (%)	Population évaluable sur le plan clinique n/N (%)	Population évaluable sur le plan microbiologique n/N (%)
Infection intra-abdominale	31/34 (91,2)	30/32 (93,8)	30/32 (93,8)
Péritonite @	13/15 (86,7)	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)
Infection abdominale @+	18/19 (94,7)	17/18 (94,4)	17/18 (94,4)
Infection de la peau et des annexes cutanées	14/19 (73,7)	13/15 (86,7)	12/14 (85,7)
Infection des voies urinaires	12/18 (66,7)	10/11 (90,9)	9/10 (90,0)
Pneumonie	3/5 (60,0)	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
Bactériémie d'origine inconnue	16/22 (72,7)	15/20 (75,0)	12/17 (70,6)
Bactériémie associée à un foyer quelconque	28/32 (87,5)	25/26 (96,2)	24/25 (96,0)
Tous sites confondus++	98/123 (79,7)	85/95 (89,5)	79/89 (88,8)

* Seulement les patients recevant 600 mg, 2 fois par jour

@ Sous-ensembles d'infection intra-abdominale

+ Abscès abdominaux, infections abdominales/intra-abdominales et infections pelviennes

++ Tous patients confondus, sans égard à la source d'infection

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées – infections du pied diabétique

Données démographiques et protocole de l'essai

Tableau 11. Résumé des données démographiques et du protocole de l'étude 113 (emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])

N° de l'essai	Type d'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement*	Nombre de sujets à l'étude (intention de traiter)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (Pourcentage hommes / femmes)
766-INF-0026-113	Essai multicentrique sans insu avec répartition aléatoire (rapport de 2:1) comparant le linézolide à un agent de référence	Linézolide par voie i.v. ou orale – 600 mg, 2 f.p.j. durant 7 à 28 jours consécutifs	241	63 (30 – 86)	71/29
		Ampicilline/sulbactam par voie i.v. (de 1,5 à 3 g, 4 f.p.j.) ou amoxicilline/clavulanate par voie i.v. (de 500 mg à 2 g, 4 f.p.j.) ou orale (de 500 à 875 mg, 2 ou 3 f.p.j.) durant 7 à 28 jours consécutifs	120	62 (28 – 88)	71,7/28,3

* Les patients du groupe de référence pouvaient également recevoir la vancomycine par voie i.v. à raison de 1 g toutes les 12 heures si on isolait des souches de SARM dans leur infection du pied. Les patients des 2 groupes chez qui on a isolé des bacilles à Gram négatif dans le foyer d'infection pouvaient en outre recevoir de l'aztréonam par voie i.v. (de 1 à 2 g toutes les 12 heures)

les 8 à 12 heures). Tous les patients étaient admissibles aux mesures d'appoint habituellement jugées nécessaires en présence d'infections du pied diabétique, notamment le débridement de la plaie et la réduction de la pression au siège de l'infection; la plupart d'entre eux ont d'ailleurs reçu de tels soins.

Caractéristiques démographiques : Les groupes de traitement étaient semblables relativement à l'âge, au poids, à la race, au sexe et à l'origine ethnique. Dans chaque groupe, la majorité des sujets diabétiques étaient des hommes de race blanche âgés de plus de 45 ans.

Résultats d'étude

Tableau 12. Taux de guérison clinique lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement chez les populations ITT, MITT, CE et ME de l'étude 113 (emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])

Paramètres	Population	Évaluation	Linézolide N = 241 n (%)*	Agent de comparaison N = 120 n (%)*	IC à 95 % [§]
Issue clinique (taux de guérison clinique lors de la visite de suivi [vérification de l'efficacité du traitement])	ITT	Réussite (cas guéris)	165 (81,3)	77 (71,3)	-0,1, 20,1
		Nombre de patients évalués [†]	203 (100)	108 (100)	
		Total	239	119	
	MITT	Réussite (cas guéris)	124 (79,5)	61 (70,9)	-2,9, 20,1
		Nombre de patients évalués [†]	156 (100)	86 (100)	
		Total	180	92	
	CE	Réussite (cas guéris)	159 (82,8)	74 (73,3)	-0,6, 19,7
		Nombre de patients évalués [†]	192 (100)	101 (100)	
		Total	212	105	
	ME	Réussite (cas guéris)	119 (81,0)	36 (66,7)	0,2, 28,4
		Nombre de patients évalués [†]	147 (100)	54 (100)	
		Total	161	55	

Abréviations : ITT = population en intention de traiter; MITT = population en intention de traiter modifiée; CE = population évaluable sur le plan clinique; ME = population évaluable sur le plan microbiologique

* Tous les pourcentages se fondent sur le nombre de patients évalués.

§ Intervalle de confiance relatif à la différence entre les taux de guérison issus d'une approximation des valeurs normales, exprimés en pourcentage

† Ne comprend pas les patients chez qui l'issue du traitement est indéterminée ou inconnue

Le Tableau 13 présente les taux de guérison observés chez les patients évaluable sur le plan microbiologique, classés selon l'agent pathogène en cause.

Tableau 13. Taux de guérison à la visite de vérification de l'efficacité du traitement chez des adultes diabétiques souffrant d'infections du pied diabétique évaluables sur le plan microbiologique (Étude 113 : emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])

Agent pathogène	Taux de guérison	
	Linézolide n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	49/64 (77)	20/30 (67)
<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline	12/17 (71)	2/3 (67)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	25/30 (83)	9/17 (53)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2/2 (100)	--

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

On a étudié le linézolide dans des modèles animaux *in vitro* et *in vivo* pour en évaluer l'efficacité et la marge d'innocuité. Les données pharmacocinétiques obtenues par suite de l'administration intraveineuse et orale sont semblables en raison d'une biodisponibilité orale de 100 %.

Chez les animaux, on a étudié les propriétés pharmacologiques générales du linézolide pour évaluer ses effets sur les principaux systèmes physiologiques.

Effets sur le système nerveux central

On n'a noté aucun effet biologique pertinent jusqu'à une dose orale unique de 100 mg/kg lors des épreuves d'observation fonctionnelle menées chez le rat. À une dose intraveineuse unique de 125 mg/kg, on a noté des baisses modérées des paramètres d'activité et d'excrétion urinaire et fécale chez la femelle 5 minutes après l'administration de la dose, ainsi qu'une hausse de l'excrétion urinaire chez la femelle 3 heures après l'administration de la dose.

Effets cardiovasculaires

Des doses intraveineuses de 10 ou de 30 mg/kg de linézolide chez le chien anesthésié n'ont produit aucun effet cardiovasculaire ou respiratoire significatif.

Effets digestifs et rénaux

Les effets digestifs du linézolide chez le rat se sont limités à une réduction de la vidange gastrique à des doses orales uniques de 62,5 et de 100 mg/kg. Lors de l'administration du produit par voie intraveineuse, on a noté une réduction de la sécrétion gastrique et de la vidange gastrique à une dose de 125 mg/kg. On n'a observé aucun effet sur le volume ni sur l'excrétion urinaire de sodium, de potassium ou de chlorure à des doses intraveineuses allant jusqu'à 125 mg/kg; on a observé des augmentations de la consommation d'eau chez des femelles à des doses intraveineuses de 30 et de 125 mg/kg. On n'a pas observé d'effets sur la contraction intestinale lors d'études sur l'iléon isolé du cobaye.

Inhibition de la monoamine-oxydase (MAO)

Des études *in vitro* ont montré que le linézolide est un inhibiteur faible et réversible (compétitif) de la MAO humaine A et B; les valeurs de la constante K_i étaient de 56 μM et de 0,71 μM , respectivement. Les principaux métabolites ont une affinité réduite pour la MAO A et B, ainsi qu'une cinétique réversible.

De fortes doses orales de tyramine cristalline, administrées en concomitance avec des doses orales de 50 mg/kg de linézolide, ont été requises pour augmenter la tension artérielle dans un modèle de rat.

L'administration orale de pseudoéphédrine et de phénylpropanolamine à raison de 3 fois la dose clinique recommandée n'a pas produit de réponse vasopressive pertinente sur le plan clinique chez le chien conscient ayant d'abord reçu un traitement par le linézolide.

Le linézolide s'est montré un inhibiteur faible du renouvellement de la sérotonine et de la dopamine chez le rat conscient. L'ampleur des changements produits par des doses élevées de linézolide a été faible, comparativement à ce qu'on a observé avec la clorgyline, un inhibiteur irréversible de la MAO.

On a déterminé les effets physiologiques et comportementaux du linézolide dans un modèle de lapin du syndrome sérotoninergique. À la dose de 150 mg/kg, le linézolide n'a pas produit d'hyperthermie en présence d'une provocation à la mépéridine, contrairement au témoin positif, la clorgyline.

MICROBIOLOGIE

Le linézolide appartient à une classe relativement nouvelle d'antimicrobiens qui possède un mode d'action unique d'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Le linézolide cible la phase de départ de la traduction bactérienne en empêchant la formation d'un complexe d'initiation 70S fonctionnel. L'action du linézolide est distincte de celle des autres inhibiteurs de la synthèse protéique qui inhibent l'élongation ou la terminaison. On n'a observé aucune inhibition de la traduction dans les ribosomes eucaryotes, dans un système de traduction acellulaire mammalien.

Le linézolide s'est révélé actif *in vitro* contre la plupart des isolats des microorganismes énumérés au Tableau 14.

Tableau 14. Activité *in vitro* du linézolide contre les microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs

Microorganisme	N ^{bre} d'études	N ^{bre} d'isolats	Moyenne pondérée	
			CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	9	916	1,8	2,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline)	9	973	1,7	3,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible à la méthicilline)	6	183	1,3	2,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (résistant à la méthicilline)	6	216	1,2	2,1
<i>Enterococcus faecalis</i> (sensible à la vancomycine)	4	476	1,2	2,0
<i>Enterococcus faecalis</i> (résistant à la vancomycine)	7	148	1,7	3,1
<i>Enterococcus faecium</i> (sensible à la vancomycine)	4	68	1,9	2,0
<i>Enterococcus faecium</i> (résistant à la vancomycine)	6	252	1,3	2,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible à la pénicilline)	5	303	0,6	1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (résistance intermédiaire à la pénicilline)	4	242	0,6	1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (résistant à la pénicilline)	6	266	0,6	0,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	164	1,9	2,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	182	1,1	2,2

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur portée clinique est inconnue. Au moins 90 % des microorganismes suivants affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour le linézolide. Toutefois, on n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du linézolide dans le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes au cours d'essais cliniques comparatifs rigoureux.

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs

Corynebacterium jeikeium

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus gallinarum

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (souches de résistance intermédiaire à la vancomycine)

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus lugdunensis

Streptococcus intermedius

Streptocoques du groupe *viridans*

Streptocoques du groupe C

Streptocoques du groupe G

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs

Pasteurella canis

Pasteurella multocida

Microorganismes anaérobies

Peptostreptococcus anaerobius

« Autres » microorganismes

Chlamydia pneumoniae

Lors d'essais cliniques, la résistance au linézolide s'est manifestée chez 6 patients infectés par *E. faecium* (4 patients ont reçu 200 mg toutes les 12 h, soit moins que la dose recommandée, et 2 patients ont reçu 600 mg toutes les 12 h). Dans le cadre d'un programme d'usage à des fins humanitaires, la résistance au linézolide s'est manifestée chez 8 patients infectés par *E. faecium* et 1 patient infecté par *E. faecalis*. Tous les patients avaient soit des prothèses en place ou des abcès non drainés. La résistance au linézolide survient *in vitro* à une fréquence de 1×10^{-9} à 1×10^{-11} . Des études *in vitro* ont montré que des mutations ponctuelles dans l'ARN ribosomique 23S sont associées à la résistance au linézolide. On n'a pas observé de résistance au linézolide au cours d'essais cliniques menés auprès de patients infectés par des bactéries du genre *Staphylococcus* ou du genre *Streptococcus*, notamment *S. pneumoniae*.

Épreuves de sensibilité

REMARQUE : Les épreuves de sensibilité par méthodes de dilution exigent l'emploi de linézolide en poudre pour antibiogramme. Le linézolide injectable ne doit pas servir aux épreuves de sensibilité.

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'épreuve de sensibilité *in vitro* relative aux antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux résidents doivent être fournis au médecin sous forme de rapports périodiques qui décrivent le tableau de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extra-hospitaliers. Ces rapports aideront le médecin à choisir l'antimicrobien le plus efficace.

Techniques de dilution : Des méthodes quantitatives servent à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) antimicrobiennes. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, soit une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et de linézolide en poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères fournis au Tableau 15.

Tableau 15. Critères d'interprétation de la sensibilité au linézolide

Agent pathogène	Critères d'interprétation de la sensibilité					
	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en µg/mL)			Diffusion en gélose (Diamètres de zone en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp ^a	≤ 4	---	---	≥ 21	---	---
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤ 2 ^b	---	---	≥ 21 ^c	---	---
<i>Streptococcus</i> spp sauf <i>S. pneumoniae</i> ^a	≤ 2 ^b	---	---	≥ 21 ^c	---	---

a L'absence actuelle de données sur les souches résistantes empêche de définir toute catégorie autre que « sensible ». Les souches dont les résultats d'épreuve suggèrent l'absence de sensibilité doivent être testées de nouveau et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être soumis à un laboratoire de référence qui effectuera des tests plus poussés.

b Les normes d'interprétation relatives à *S. pneumoniae* et au genre *Streptococcus*, sauf *S. pneumoniae*, ne s'appliquent qu'aux tests effectués par microdilution en bouillon utilisant un bouillon Mueller-Hinton ajusté par cation avec 2 à 5 % de sang lysé de cheval inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

c Ces normes d'interprétation de diamètre de zone ne s'appliquent qu'aux tests effectués par microdilution en bouillon utilisant un bouillon Mueller-Hinton supplémenté de 5 % de sang défibriné de mouton inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé dans le CO₂ à 5 % à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

Techniques de diffusion : Les méthodes quantitatives qui exigent la mesure de diamètres de zone donnent aussi des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. L'une de ces techniques exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Cette méthode permet d'évaluer la sensibilité des microorganismes au linézolide au moyen de disques de papier imprégnés de 30 µg de linézolide. Les critères d'interprétation de la diffusion en gélose sont présentés au Tableau 15.

Techniques anaérobies : Dans le cas de bactéries anaérobies, la sensibilité au linézolide selon la CMI peut être déterminée à l'aide d'épreuves normalisées. Les critères d'interprétation de la sensibilité des microorganismes anaérobies au linézolide n'ont pas été définis.

Un cas dit « sensible » indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé si l'antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang. Un cas dit « intermédiaire » indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et, si le microorganisme n'est pas pleinement sensible à d'autres médicaments cliniquement acceptables, il faudra effectuer le test de nouveau. Il est possible que les doses incluses dans cette catégorie aient une utilité clinique lorsque l'infection siège dans un foyer où le médicament est physiologiquement concentré ou lorsqu'on peut administrer une dose élevée de médicament. Cette catégorie procure aussi une zone tampon qui empêche la survenue d'importantes divergences d'interprétation dues à des facteurs techniques non maîtrisables. Un cas dit « résistant » indique que l'agent pathogène n'est pas susceptible d'être inhibé si l'antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang; on doit alors choisir un autre traitement.

Contrôle de la qualité

Les résultats d'épreuves de sensibilité normalisées sont validés au moyen de microorganismes témoins. En principe, le linézolide en poudre standard devrait fournir l'intervalle des valeurs énumérées au Tableau 16. **REMARQUE :** Les microorganismes témoins sont des souches spécifiques d'agents pathogènes ayant des propriétés biologiques intrinsèques relatives aux mécanismes de résistance et à leur expression génétique dans les bactéries; les souches spécifiques utilisées pour le contrôle de la qualité microbiologique ne sont pas significatives sur le plan clinique.

Tableau 16. Intervalles acceptables de contrôle de la qualité pour le linézolide devant servir à la validation des résultats des épreuves de sensibilité

Souche de CQ	Intervalles de contrôle acceptables	
	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en µg/mL)	Diffusion en gélose (Diamètres de zone en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1 - 4	Sans objet
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1 - 4	Sans objet
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Sans objet	27 - 31
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,50 - 2	28 - 34

TOXICOLOGIE

La toxicité du linézolide a été évaluée au cours d'études de toxicité aiguë orale et intraveineuse chez le rat et d'une étude de toxicité aiguë orale chez le chien, d'études de toxicité orale à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez le rat et de 3 mois chez le chien, d'une étude de toxicité orale de 4 semaines chez de jeunes rats, d'études de toxicité intraveineuse à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 1 mois chez le rat et le chien, d'études de toxicité sur le développement et la reproduction chez la souris, le rat adulte et le jeune rat, d'études de mutagenicité *in vitro* et *in vivo*, et d'études de toxicologie spéciales (études d'innocuité de manipulation [irritation oculaire et dermique] et études sur l'inhibition de la MAO).

Toxicité aiguë

Rat

Lorsqu'on a évalué la toxicité orale aiguë du linézolide chez le rat recevant 2 doses égales de médicament en 1 journée, la dose létale orale minimale était comprise entre 1000 et 3000 mg/kg/jour. Les signes cliniques chez les animaux survivants et moribonds comprenaient les suivants : baisse d'activité, ataxie, salivation, alopecie et souillure de la face et de la région urogénitale. On a observé une suppression ou une diminution du gain de poids, lequel est revenu à la normale à la fin de l'étude, à des doses de 3000 et de 5000 mg/kg/jour. Chez les rats survivants, les principaux résultats de l'examen ont été un agrandissement du cæcum (un effet commun chez les rats traités par des antibiotiques) et l'alopecie. On n'a observé aucun signe toxique ni effet indésirable lors des études de toxicité intraveineuse aiguë où l'on a administré à des rats des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Chien

Chez des chiens mâles ayant reçu 2 doses égales de linézolide par voie orale en 1 journée, la dose létale minimale a été supérieure à 2000 mg/kg/jour. Des vomissements, des tremblements et une baisse d'activité ont été les principales observations cliniques. On n'a observé aucun symptôme 24 heures après l'administration de la dose du soir. La consommation de nourriture et les gains de poids corporel chez les chiens recevant 500 et 2000 mg/kg/jour ont été légèrement moindres dans la phase précoce de la période d'observation; ils sont revenus à la normale par la suite. On a observé de légères hausses passagères de l'alanine-aminotransférase (ALAT) sérique chez un chien recevant 2000 mg/kg/jour.

Toxicité de doses répétées

Les études menées pour évaluer la toxicité du linézolide après des doses répétées indiquent que les principaux organes atteints étaient le système hématopoïétique et l'appareil digestif chez le rat et le chien, et l'appareil reproducteur chez le rat. Les doses sans effet nocif observé ont été de 40 mg/kg/jour au cours de l'étude de toxicité orale de 6 mois sur le rat, de 10 mg/kg/jour au cours de l'étude de toxicité orale de 3 mois sur le rat, de 20 mg/kg/jour au cours de l'étude de toxicité orale de 1 mois sur le rat, et de 20 mg/kg/jour lors des études de toxicité orale de 1 et de 3 mois sur le chien.

Effets hématopoïétiques

Chez le rat et le chien, le linézolide a provoqué une dépression médullaire qui était fonction du temps et de la dose et qui était réversible. Les résultats comprennent une légère hypocellularité de la moelle osseuse et des baisses modérées du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Une période de rétablissement de 1 mois a suffi à faire rétrocéder la dépression médullaire lors de la plupart des études, et dans le cas de l'étude de 3 mois sur le chien ayant reçu un traitement par voie orale, les effets se sont résorbés durant la phase d'administration du produit, lorsqu'on a réduit la dose de 40 à 30 mg/kg/jour.

Effets digestifs

On a observé chez le rat et le chien des effets digestifs sans doute principalement liés aux changements de la microflore intestinale produits par l'antibiotique. Les manifestations chez le rat comprenaient une baisse de la consommation de nourriture et une diarrhée menant à une diminution du gain pondéral, ainsi que des altérations histologiques dans le gros intestin et le grêle (atrophie de la muqueuse intestinale et nécrose des cellules épithéliales des cryptes intestinales) au cours de l'étude de 2 semaines à des doses élevées de 200 et 1000 mg/kg/jour. Dans le cadre d'études déterminantes prolongées chez le rat, les diminutions de gain pondéral et de consommation de nourriture provoquées par le traitement ne se sont pas accompagnées de conséquences microscopiques. Une diminution de la vidange gastrique, notée lors des études d'innocuité pharmacologique chez le rat, peut avoir contribué à l'inappétence. Chez le chien, l'anorexie, les vomissements et des selles glaireuses ont accompagné la perte pondérale. Les observations sur le plan digestif n'étaient pas liées à l'administration orale de linézolide, car elles sont également ressorties lors d'études faisant appel à la voie intraveineuse. Tous ces effets se sont résorbés à l'arrêt du traitement.

Autres effets

On a noté chez des rats ayant reçu 80 mg/kg/jour de linézolide par voie orale pendant 6 mois une dégénérescence axonale minimale ou légère, non réversible, des nerfs sciatiques; une dégénérescence minimale du nerf sciatique a aussi été observée chez 1 mâle ayant pris cette même dose lors d'une autopsie intermédiaire après 3 mois. Une évaluation morphologique sensible des tissus auxquels sont fixés la perfusion a été menée pour évaluer la fréquence de dégénérescence du nerf optique. Une dégénérescence minimale ou modérée du nerf optique a été décelée chez 2 rats mâles ayant reçu 80 mg/kg/jour de linézolide pendant 6 mois, mais le lien direct avec le médicament était équivoque en raison de la nature aiguë des résultats et de sa distribution asymétrique. La dégénérescence du nerf optique observée était histologiquement comparable à une dégénérescence du nerf optique unilatérale spontanée signalée chez les rats âgés; il pourrait s'agir d'une exacerbation d'un changement d'antécédents communs.

Cancérogénicité

Le linézolide est utilisé en traitement à court terme. C'est pourquoi aucune étude évaluant la cancérogénicité au moyen d'épreuves biologiques n'a été menée.

Mutagénicité

Le linézolide est considéré comme non mutagène et non clastogène, selon les résultats négatifs d'une batterie de tests comprenant ceux qui sont conçus pour mesurer la mutation génique par induction chimique dans les cellules bactériennes et mammaliennes (Ames et AS52,

respectivement) et ceux qui sont conçus pour mesurer les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro* et les micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse de la souris *in vivo*. De plus, le linézolide n'a pas induit de synthèse d'ADN non programmée *in vitro*, une mesure de réparation de l'ADN après une détérioration de l'ADN par induction chimique.

Reproduction et tératologie

Le linézolide n'a pas affecté la fécondité ni la capacité reproductrice des rates adultes, alors qu'il a diminué la fécondité de façon réversible chez les rats adultes à des doses ≥ 50 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant 4 à 10 semaines, soit une exposition environ égale ou supérieure à l'exposition prévue chez l'humain (barème de comparaison de l'exposition : ASC_{0-24} [animaux] et $2 \times ASC_{0-7}$ [humains recevant la dose de 600 mg, 2 fois par jour]). L'hypertrophie des cellules épithéliales de l'épididyme peut avoir contribué à la baisse de fécondité en affectant la maturation du sperme. On n'a pas observé de telles altérations épидидymaires chez le chien. L'examen des testicules au microscope optique n'a pas révélé d'effets médicamenteux apparents, bien qu'on ne puisse exclure un effet sur la spermatogenèse. Tandis que les concentrations de sperme dans les testicules sont demeurées dans l'intervalle normal, les concentrations dans la queue de l'épididyme ont diminué, tout comme la motilité du sperme dans les canaux déférents.

Une légère baisse de la fécondité est survenue chez le jeune rat mâle traité par le linézolide par voie orale pendant presque toute sa période de développement sexuel (50 mg/kg/jour, de l'âge de 7 à 36 jours, et 100 mg/kg/jour, de l'âge de 37 à 55 jours, soit des expositions allant de 0,4 à 1,2 fois celle qu'on prévoit chez l'humain selon l'ASC). On n'a observé aucun signe histopathologique d'effets indésirables dans l'appareil reproducteur mâle.

Chez la souris, la toxicité embryonnaire et fœtale n'a été constatée qu'aux doses ayant provoqué une toxicité maternelle (signes cliniques et baisse de gain pondéral). Après l'administration d'une dose orale de 450 mg/kg/jour (6,5 fois l'exposition prévue chez l'humain selon l'ASC), on a observé ce qui suit : augmentation des mortalités embryonnaires après l'implantation (y compris la perte totale de la portée), baisse du poids corporel fœtal et exacerbation d'une prédisposition génétique à des variations sternales propre à la souche de souris utilisée, laquelle s'est manifestée par une fréquence accrue de la fusion du cartilage costal.

Chez le rat, on a observé une faible toxicité fœtale à 15 et à 50 mg/kg/jour, administrés par voie orale (soit de 0,22 fois l'exposition prévue chez l'humain à une exposition presque équivalente, respectivement, selon l'ASC). Cette toxicité s'est traduite par une baisse du poids des fœtus et une diminution de l'ossification des sternèbres, un résultat souvent observé avec une baisse du poids fœtal. On a observé une faible toxicité maternelle, laquelle s'est manifestée par une baisse du gain pondéral, à la dose de 50 mg/kg/jour.

Chez le lapin, on a noté une baisse du poids corporel fœtal, mais seulement en présence d'une toxicité maternelle (signes cliniques, baisse du gain pondéral et de la consommation d'aliments), avec l'administration 2 fois par jour de doses orales quotidiennes totales de 15 mg/kg/jour (0,06 fois l'exposition prévue chez l'homme, selon l'ASC). Le linézolide ne s'est pas révélé tératogène chez la souris, le rat ni le lapin, à des taux d'exposition de 6,5 fois (chez la souris) et de 0,06 fois (chez le lapin) le taux d'exposition prévu chez l'humain, et équivalent à celui-ci (chez le rat), selon l'ASC. Toutefois, on a noté des toxicités embryonnaires et fœtales.

Lorsqu'on a administré à des rates 50 mg/kg/jour de linézolide par voie orale durant la grossesse et l'allaitement, la survie des petits a diminué entre le premier et le quatrième jour après la naissance, et on a observé de légers délais dans les étapes du développement. Lorsqu'on a accouplé des petits qu'on avait laissé se rendre à la maturité reproductive, on a observé une augmentation, qui était fonction de la dose, de la perte embryonnaire avant l'implantation à des doses maternelles $\geq 2,5$ mg/kg/jour, soit une exposition inférieure à celle qu'on prévoit chez l'humain.

Autres études

Lors d'études évaluant l'irritation oculaire et dermique chez le lapin albinos, le linézolide a entraîné une irritation minimale et passagère lorsqu'il était administré à raison de 100 mg/œil en dose unique. Il a également provoqué une légère irritation lorsqu'il était appliqué sur la peau abrasée à raison de 100 mg/site/jour pendant 5 jours.

RÉFÉRENCES

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Fifth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A5, Vol. 20, No. 2, NCCLS, Wayne, PA, January 2000.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Seventh Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A7, Vol. 20, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, January 2000.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Tenth Informational Supplement. Approved NCCLS Document M100-S10, Vol. 20, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, January 2000.
4. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
5. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections: *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(12):3408-13.
6. Clemett D and Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59(4): 815-27.
7. Walker SE, Shulman KI, Tailor SA, Gardner D. Tyramine content of previously restricted food in monoamine oxidase inhibitor diets. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(5):583-8.
8. Monographie de produit de Zyvoxam^{MC}, Pfizer Canada Inc., Date de révision : 5 octobre 2009, numéro de contrôle : 130957.
9. Étude de biodisponibilité comparative menée sur deux formules de comprimés de linézolide dosés à 600 mg, menée chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NOVO-LINEZOLID Comprimés de linézolide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NOVO-LINEZOLID et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NOVO-LINEZOLID. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

NOVO-LINEZOLID est un médicament que votre médecin a choisi pour traiter votre infection bactérienne.

Les effets de ce médicament :

NOVO-LINEZOLID appartient à la classe des médicaments appelés *antibiotiques*. Il agit en faisant cesser la production de certaines protéines bactériennes nécessaires à la croissance, ce qui entraîne la mort des bactéries et la réduction de l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à NOVO-LINEZOLID (linézolide).
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'un des ingrédients de ce médicament (*voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants »*).
- Si vous prenez des médicaments qui inhibent la monoamine-oxydase (p. ex. phénelzine, isocarboxazide) ou dans les 2 semaines qui suivent la prise de tels médicaments.
- Si vous avez une tension artérielle élevée non maîtrisée ou un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale), souffrez de thyroïdite (état attribuable à une glande thyroïde trop active) et/ou prenez des agents sympathomimétiques (p. ex. pseudoéphédrine, phénylpropanolamine*), des agents vasopresseurs (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine) ou des agents dopaminergiques (dopamine, dobutamine), sauf si vous faites l'objet d'une surveillance visant à déceler toute élévation éventuelle de votre tension artérielle.
- Si vous êtes atteint de syndrome carcinoïde et/ou si vous prenez des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), des antidépresseurs tricycliques, des agonistes des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine (p. ex. triptans), de la mépéridine ou du buspirone, à moins d'avis contraire de votre médecin.

* La phénylpropanolamine n'est plus commercialisée au Canada.

L'ingrédient médicinal est :

Le linézolide.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés NOVO-LINEZOLID contiennent les ingrédients suivants : amidon de maïs, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

La forme pharmaceutique est :

Comprimés dosés à 600mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NOVO-LINEZOLID si :

- vous avez des antécédents de tension artérielle élevée (haute pression);
- vous prenez des remèdes contre le rhume ou la grippe, ou des décongestionnants contenant de la pseudoéphédrine;
- vous prenez des antidépresseurs, particulièrement des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux qu'on peut acheter sans ordonnance;
- vous avez des antécédents d'anémie (faible taux d'hémoglobine), de thrombocytopénie (faible taux de plaquettes), de neutropénie (faible nombre de globules blancs) ou de tout autre trouble hématologique;
- vous avez des antécédents de troubles hémorragiques;
- vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique au NOVO-LINEZOLID ou à l'un de ses ingrédients;
- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des antécédents de crises d'épilepsie ou de convulsions.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec NOVO-LINEZOLID :

- Médicaments contenant des agents sympathomimétiques tels que le chlorhydrate de pseudoéphédrine, que l'on trouve souvent dans les remèdes contre le rhume et les décongestionnants;
- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs.

NOVO-LINEZOLID peut réagir avec une substance naturellement présente dans certains aliments, la tyramine. On doit éviter de consommer des aliments ou des boissons à forte teneur en tyramine pendant qu'on prend NOVO-LINEZOLID. On doit consommer moins de 100 mg de tyramine par repas. Les aliments riches en tyramine comprennent ceux dont les protéines ont été modifiées soit par vieillissement, fermentation, marinage ou fumage pour améliorer la saveur, comme les fromages vieillissants (0 à 15 mg de tyramine par 28 g), les viandes fermentées ou séchées à l'air (0,1 à 8 mg de tyramine par 28 g), la choucroute (8 mg de tyramine par 224 g), la sauce soya (5 mg de tyramine par cuillerée à thé), la bière en fût (4 mg de tyramine par 360 mL)

et le vin rouge (0 à 6 mg de tyramine par 240 mL). La teneur en tyramine des aliments riches en protéines peut augmenter s'ils sont conservés longtemps ou mal réfrigérés. Si vous avez un mal de tête pulsatile après avoir mangé ou bu, avertissez votre médecin ou votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comprimés NOVO-LINEZOLID :

Chaque dose doit être prise 2 fois par jour (toutes les 12 heures). Vous pouvez prendre NOVO-LINEZOLID avec ou sans nourriture.

L'innocuité et l'efficacité du linézolide chez les enfants n'ont pas été établies.

Le traitement dure habituellement de 10 à 14 jours, mais peut aller jusqu'à 28 jours.

Rappel : Ce médicament vous a été prescrit personnellement et vous ne devez laisser personne d'autre s'en servir. Cela pourrait leur faire du tort, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Surdosage :

Si, par inadvertance, vous prenez trop de comprimés NOVO-LINEZOLID, appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou le service des urgences, ou rendez-vous au service des urgences le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. **Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- Comme tout médicament, NOVO-LINEZOLID peut causer des effets indésirables chez certaines personnes. Ces effets ne durent généralement pas très longtemps et ne signifient pas que vous devez cesser l'emploi du linézolide.
- Les effets plus fréquents sont les suivants : *mal de tête, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements, modification du goût, infections fongiques (surtout vaginales) ou taches blanches dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge (candidose buccale, également appelée muguet), coloration anormale de la langue et fièvre.*
- Les effets moins fréquents sont les suivants : *insomnie, constipation, éruption cutanée, sécheresse de la bouche, mal de ventre, augmentation de la soif, hyperglycémie (taux élevé*

de sucre dans le sang), acouphène (tintement d'oreilles) et hypertension (haute pression).

Si, après avoir pris ce médicament, vous éprouvez un effet indésirable n'apparaissant pas dans la liste ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Saignement, ecchymose (bleu), fatigue inexplicée, essoufflement, fièvre et/ou faiblesse (troubles sanguins)		√	
Troubles visuels, vue brouillée ou perte de la vue		√	
Engourdissement, picotements ou sensation de brûlure		√	
Accès aigus ou répétés de nausées, de vomissements et de diarrhée (acidose lactique)			√
Éruption cutanée, difficulté à respirer (réaction allergique)			√
Accès fréquents de diarrhée sanglante (colite pseudomembraneuse)		√	
Agitation, confusion, délirium, raideur, tremblements, incoordination et convulsions pendant la prise concomitante d'un agent sérotoninergique (syndrome sérotoninergique)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti après avoir reçu du NOVO-LINEZOLID, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comprimés NOVO-LINEZOLID :

Conservez à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Gardez à l'abri de la lumière. Gardez le flacon hermétiquement fermé, à l'abri de l'humidité. Rangez-le hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 800 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 877 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 17 novembre 2010