

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSIVEXTRO^{MC}

comprimés de phosphate de tédizolid
200 mg

phosphate de tédizolid pour injection
200 mg/fiole

Agent antibactérien

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9H 4M7
www.merck.ca

Date de préparation :
Le 29 septembre 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 187248

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	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	28
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

Pr **SIVEXTRO**^{MC}

Phosphate de tédizolid

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé, 200 mg	Aucune <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée, 200 mg/fiole	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SIVEXTRO^{MC} (phosphate de tédizolid) en comprimés et SIVEXTRO^{MC} pour injection sont indiqués pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) causées par des souches sensibles des micro-organismes Gram positif suivants chez les adultes âgés de 18 ans ou plus :

Groupe *Staphylococcus aureus* (y compris résistant à la méthicilline [SARM]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, et *Streptococcus anginosus* (y compris *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, et *Streptococcus constellatus*).

SIVEXTRO n'est pas actif contre les bactéries Gram négatif couramment associées aux ABSSSI; un traitement d'association peut donc être indiqué sur le plan clinique si l'infection est polymicrobienne et comprend un pathogène Gram négatif soupçonné ou confirmé.

SIVEXTRO a été étudié uniquement dans le traitement de la cellulite ou de l'érysipèle, des abcès cutanés importants ou des plaies infectées. D'autres types d'infections de la peau avec complications (notamment l'ulcère du pied diabétique, la fasciite nécrosante ou l'escarre de décubitus) n'ont pas fait l'objet d'études.

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de SIVEXTRO et des autres médicaments antibactériens, SIVEXTRO doit être utilisé uniquement pour traiter les ABSSSI dont il est démontré ou fortement présumé que les bactéries sensibles Gram positif sont la cause. Lorsque des renseignements concernant les cultures et la sensibilité sont disponibles, il faut en tenir compte pour choisir ou modifier un traitement antibactérien. En l'absence de telles données, SIVEXTRO peut être instauré comme traitement empirique. Les profils locaux d'épidémiologie et de sensibilité peuvent contribuer au choix empirique du traitement.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Globalement, on n'a pas observé de différences concernant l'innocuité, l'efficacité ou les propriétés pharmacocinétiques entre ces sujets et les sujets adultes plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de SIVEXTRO chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité au phosphate de tédizolid ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'innocuité et l'efficacité de SIVEXTRO à des doses plus élevées que la dose recommandée (200 mg une fois par jour) et pour des durées de traitement supérieures à 6 jours n'ont pas été établies.

La prescription de SIVEXTRO en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

SIVEXTRO n'est pas actif contre les bactéries Gram négatif et n'est pas indiqué pour le traitement des infections causées par des bactéries Gram négatif. Un traitement d'appoint ciblant spécifiquement les bactéries Gram négatif doit être amorcé immédiatement si un pathogène Gram négatif concomitant est confirmé ou soupçonné.

Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

Aucune étude officielle n'a été menée pour évaluer les modifications des capacités cognitives ou la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines pendant le traitement par SIVEXTRO. SIVEXTRO peut causer des étourdissements, de la fatigue ou, peu fréquemment, de la somnolence qui pourraient influencer sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Acidose lactique

Le tédizolid inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Des cas d'acidose lactique ont été signalés avec l'utilisation d'un autre antibactérien de la classe des oxazolidinones. Les patients qui présentent des nausées ou vomissements récurrents, une acidose inexplicable ou de faibles taux de bicarbonate pendant le traitement par SIVEXTRO doivent recevoir une attention médicale immédiate (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Neutropénie

L'innocuité et l'efficacité de SIVEXTRO n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une neutropénie (nombre de neutrophiles inférieur à 1000 cellules/mm³). Dans un modèle animal d'infection, l'activité antibactérienne de SIVEXTRO était réduite en l'absence de granulocytes. D'autres traitements doivent être envisagés pour les patients présentant une neutropénie et une infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale**).

Inhibition de la monoamine-oxydase

Le tédizolid est un inhibiteur non sélectif réversible de la monoamine-oxydase (MAO) *in vitro*. Par conséquent, le tédizolid présente un risque d'interaction avec les agents adrénergiques et sérotoninergiques. Toutefois, les études non cliniques et les études cliniques de phase I menées avec le tédizolid n'ont pas mis en évidence d'inhibition de la MAO *in vivo*. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés spontanément à la suite de l'administration d'un autre membre de la classe des oxazolidinones en concomitance avec des agents sérotoninergiques. On ne dispose pas de données cliniques en phase III sur l'administration concomitante de SIVEXTRO et d'agents sérotoninergiques comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la MAO, les triptans et d'autres médicaments pouvant avoir une activité adrénergique ou sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Carcinogénèse et mutagenèse

En raison de la courte durée de l'usage thérapeutique proposé, aucune étude à long terme portant sur le pouvoir carcinogène du phosphate de tédizolid n'a été menée.

Gastro-intestinal

Diarrhée associée à Clostridium difficile

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalés pour presque tous les agents antibactériens à action générale, y compris SIVEXTRO. La gravité de la DACD peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Le traitement par des agents antibactériens perturbe la flore bactérienne normale du côlon et peut permettre la prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent à l'apparition de la DACD. Les souches de *C. difficile* produisant des hypertoxines causent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. La DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée grave après l'utilisation d'antibiotiques. Il est nécessaire d'examiner soigneusement les antécédents médicaux puisque des cas de DACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

En cas de DACD soupçonnée ou confirmée, on doit interrompre, dans la mesure du possible, le traitement par des antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *C. difficile*. Selon l'état clinique, il convient d'assurer un équilibre liquidien et électrolytique adéquat, de prescrire des suppléments protéinés, d'instaurer un traitement antibiotique contre *C. difficile*, et d'effectuer une évaluation chirurgicale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Neuropathie périphérique et optique

Des cas de neuropathie périphérique et optique ont été signalés chez les patients traités pendant plus de 28 jours par un membre de la classe des oxazolidinones. Dans les essais de phase III, les cas signalés d'effets indésirables liés à la neuropathie périphérique et aux troubles du nerf optique étaient semblables dans les deux groupes de traitement. On ne dispose pas de données pour les patients exposés à SIVEXTRO pendant plus de 6 jours (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude clinique n'a été menée avec SIVEXTRO chez la femme enceinte. Les études menées chez la souris, le rat et le lapin ont mis en évidence des effets sur le développement. SIVEXTRO ne devrait donc être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés justifient le risque possible pour la mère et le fœtus (voir **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la fonction reproductrice et le développement**).

Femmes qui allaitent : Le tédizolid est excrété dans le lait des rates en lactation. On ignore si le tédizolid est excrété dans le lait maternel humain. Il faut donc conseiller aux femmes qui allaitent d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par SIVEXTRO.

Femmes en mesure de procréer : Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par SIVEXTRO. On ignore actuellement si SIVEXTRO peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux; par conséquent, les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent utiliser une méthode de contraception supplémentaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Sur les 662 patients traités par SIVEXTRO dans le cadre des essais cliniques de phase III, 72 (11 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 24 (4 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Il existe un nombre limité de données sur l'innocuité de SIVEXTRO chez les patients de plus de 75 ans. Les effets indésirables étaient légèrement plus nombreux chez les patients de 75 ans ou plus que chez ceux de moins de 75 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Il existe des données d'innocuité provenant de plusieurs études contrôlées et non contrôlées dans lesquelles 1 050 patients présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) et 438 sujets en bonne santé ont été exposés à SIVEXTRO.

Les effets indésirables du médicament (EIM) les plus fréquemment observés chez les patients du groupe SIVEXTRO dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés de phase III étaient les nausées, les céphalées, la diarrhée et les vomissements. Des abandons de traitement en raison d'EIM ont été observés chez 3 des 662 patients (0,5 %) recevant SIVEXTRO et chez 6 des 662 patients (0,9 %) recevant le linézolide; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon des deux traitements étaient les troubles gastro-intestinaux, notamment les vomissements et la diarrhée. Dans le cadre des études contrôlées, il n'y a eu aucun événement indésirable grave jugé par l'investigateur comme étant lié à SIVEXTRO.

Dans le cadre d'études de phase I et de phase II, y compris à des doses autres que la dose thérapeutique de 200 mg, les EIM les plus fréquents chez les sujets du groupe SIVEXTRO étaient les céphalées, la diarrhée et les nausées. Des abandons de traitement en raison d'EIM ont été observés chez 13 des 438 sujets (3,0 %) du groupe SIVEXTRO et il n'y a eu aucun événement indésirable grave jugé par l'investigateur comme étant lié à SIVEXTRO. Une fréquence accrue d'effets indésirables a été observée lors d'une étude de phase II de détermination de la dose menée chez des patients recevant 400 mg de phosphate de tédzolid disodique par voie orale une fois par jour.

Effets indésirables du médicament déterminés dans le cadre des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables 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 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 événements indésirables liés au médicament et pour l'estimation des taux.

SIVEXTRO a été évalué chez des adultes de 18 ans ou plus dans le cadre de deux essais cliniques de non-infériorité de phase III, menés à double insu et contrôlés par comparateur, dans lesquels 662 patients ont été traités par SIVEXTRO (dose de 200 mg administrée une fois par jour) pendant 6 jours et 662 patients ont été traités par le linézolide (dose de 600 mg administrée toutes les 12 heures) pendant 10 jours. Parmi tous les patients traités dans les études contrôlées, la fréquence globale des effets indésirables du médicament (définis comme des événements indésirables apparus en cours de traitement jugés par l'investigateur comme étant probablement, possiblement ou définitivement liés au médicament à l'étude) était de 22,4 % (148 patients) dans le groupe SIVEXTRO et de 27,9 % (185 patients) dans le groupe recevant le comparateur actif. Les profils d'innocuité étaient semblables lorsqu'on comparait les patients recevant SIVEXTRO

par voie intraveineuse en monothérapie aux patients recevant une administration par voie orale en monothérapie, sauf pour le taux de troubles gastro-intestinaux signalé, qui était plus élevé avec l'administration par voie orale. Le tableau 1 présente les effets indésirables du médicament survenus à un taux d'au moins 1 % dans le cadre des études cliniques de phase III regroupées portant sur les ABSSSI.

Tableau 1 Effets indésirables du médicament survenant chez ≥ 1 % des patients du groupe SIVEXTRO dans le cadre des études de phase III contrôlées et regroupées portant sur les ABSSSI

Système organique Terme privilégié	SIVEXTRO (N = 662) n (%)	Comparateur actif (N = 662) n (%)
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un EIM	101 (15,3)	134 (20,2)
Troubles gastro-intestinaux	84 (12,7)	122 (18,4)
Nausées	46 (6,9)	65 (9,8)
Diarrhée	21 (3,2)	31 (4,7)
Vomissements	15 (2,3)	32 (4,8)
Troubles du système nerveux	36 (5,4)	41 (6,2)
Céphalées	23 (3,5)	22 (3,3)
Étourdissements	8 (1,2)	12 (1,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	29 (4,4)	22 (3,3)
Prurit généralisé	11 (1,7)	7 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15 (2,3)	17 (2,6)
Fatigue	7 (1,1)	8 (1,2)

Remarque : Un patient qui présente, à plus d'une occasion, un événement dont le code correspond à la même classe d'organe ou de système ou au même terme privilégié, est compté une seule fois pour cette même classe d'organe ou de système ou ce même terme privilégié.

Effets indésirables moins fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables du médicament survenus chez moins de 1 % des patients traités par SIVEXTRO au cours des essais cliniques de phase III sont indiqués ci-dessous par système corporel.

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie, lymphadénopathie.

Troubles cardiovasculaires : bradycardie, tachycardie, augmentation de la tension artérielle (palpitations).

Troubles oculaires : asthénopie, vision trouble, déficience visuelle, corps flottants du vitré, baisse d'acuité visuelle.

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, colite à *Clostridium difficile*, constipation,

douleur abdominale, sécheresse de la bouche, dyspepsie, haut-le-cœur, hématochézie, reflux gastro-œsophagien, flatulence, douleurs abdominales hautes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons, douleur au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, pyrexie, œdème périphérique, réaction liée à la perfusion, irritabilité.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse.

Infections et infestations : candidose orale, infection fongique, mycose vulvovaginale, candidose vulvovaginale, dermatophytose, infection des voies respiratoires.

Examens : diminution de la force de préhension, augmentation du taux de transaminases, diminution du nombre de globules blancs.

Troubles métaboliques ou nutritionnels : déshydratation, diabète sucré mal maîtrisé, hyperkaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, gêne dans un membre, douleur cervicale, douleur dorsale, spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux : hypoesthésie, paresthésie du 7^e nerf, somnolence, dysgueusie, paresthésie, tremblements.

Troubles psychiatriques : insomnie, cauchemars, anxiété, trouble du sommeil.

Troubles du rein et des voies urinaires : odeur anormale de l'urine.

Troubles des organes de reproduction et du sein : prurit vulvovaginal.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, sécheresse nasale, congestion pulmonaire.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, urticaire, alopecie, éruption généralisée, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse, prurit allergique, acné, éruption érythémateuse.

Troubles vasculaires : hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur.

Observations anormales en hématologie et en chimie clinique

Le tableau 2 présente les anomalies de laboratoire en hématologie qui ont été jugées potentiellement importantes sur le plan clinique dans le cadre des essais cliniques de phase III regroupés portant sur les ABSSSI.

Tableau 2 Valeurs de laboratoire les plus basses jugées potentiellement importantes sur le plan clinique dans le cadre des essais cliniques de phase III regroupés portant sur les ABSSSI

Dosage de laboratoire	Valeurs potentiellement importantes sur le plan clinique*†	
	SIVEXTRO (N = 618)‡	Comparateur actif (N = 617)
Hémoglobine (< 10,1 g/dL [H]) (< 9 g/dL [F])	3,1 %	3,7 %
Numération plaquettaire (< 112 × 10 ³ /mm ³)	2,3 %	4,9 %
Nombre absolu de neutrophiles (< 0,8 × 10 ³ /mm ³)	0,5 %	0,6 %

H = homme; F = femme

* < 75 % (< 50 % pour le nombre absolu de neutrophiles) de la limite inférieure de la normale (LIN) pour les valeurs normales au début de l'étude

† Représente la plus basse valeur anormale après le début de l'étude jusqu'à la dernière dose de médicament actif

‡ Nombre de patients ayant des valeurs de laboratoire non manquantes

Myélosuppression

Les études de phase I menées chez des adultes en bonne santé exposés à SIVEXTRO pendant 21 jours ont montré qu'il existe un effet possible de la dose et de la durée sur les paramètres hématologiques au-delà de 6 jours de traitement. Dans le cadre des essais de phase III, les variations significatives sur le plan clinique du taux de neutrophiles et d'hémoglobine étaient généralement semblables pour les deux groupes de traitement, mais les taux de plaquettes nettement anormaux étaient moins fréquents dans le groupe SIVEXTRO que dans le groupe recevant le comparateur actif (linézolide) (voir le tableau 2; **TOXICOLOGIE, Toxicologie générale, Immunotoxicité**).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables signalés après la commercialisation des produits de santé sont considérés comme suspects, car il n'est pas toujours possible d'établir un lien de causalité précis. Les déclarations spontanées d'effets indésirables ne peuvent pas être utilisées pour estimer la fréquence des effets indésirables, puisque ces derniers ne sont pas tous déclarés et que l'exposition du patient au médicament est inconnue.

Troubles du système nerveux : vomissements graves.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude clinique sur les transporteurs membranaires ou les interactions médicament-

médicament métaboliques n'a été menée avec SIVEXTRO. D'après les résultats *in vitro*, il y a un risque de stimulation enzymatique par le phosphate de tédizolid. Cela peut entraîner une efficacité réduite des produits médicaux administrés en concomitance qui sont des substrats de CYP3A4 ayant un indice thérapeutique étroit (p. ex., midazolam oral, cyclosporine, fentanyl, quinidine, sirolimus et tacrolimus), de CYP2B6 (éfavirenz), de CYP2C9 (warfarine) et de P-gp (digoxine). La stimulation enzymatique par le phosphate de tédizolid peut aussi réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux (p. ex., les pilules contraceptives, les timbres transdermiques, les implants et certains dispositifs intra-utérins [DIU]).

Le tédizolid est un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) *in vitro*.

Interactions médicament-médicament

Enzymes métabolisant les médicaments

In vitro, le tédizolid ou le phosphate de tédizolid n'ont pas présenté de risque particulier d'inhibition du CYP cliniquement pertinente pour les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4).

D'après les résultats *in vitro*, il y a un risque de stimulation de l'enzyme CYP3A4 par le phosphate de tédizolid. On ne peut donc pas exclure un risque de réduction de l'efficacité des produits médicaux administrés en concomitance qui sont des substrats de CYP3A4 ayant un indice thérapeutique étroit (p. ex. midazolam oral, cyclosporine, fentanyl, quinidine, sirolimus et tacrolimus), de CYP2B6 (éfavirenz), de CYP2C9 (warfarine) et de P-gp (digoxine).

Transporteurs membranaires

Le potentiel du tédizolid ou de SIVEXTRO à inhiber le transport des substrats d'importants transporteurs d'influx (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2) et d'efflux (P-gp et BCRP) a été étudié *in vitro*. D'après les données *in vitro*, le phosphate de tédizolid peut inhiber le transporteur des anions organiques (OATP1B1). Le tédizolid a inhibé le transporteur OATP1B1 d'environ 30 % à 30 µM. La pertinence *in vivo* n'est pas connue. L'inhibition du transporteur OATP1B1 peut entraîner une exposition accrue des produits médicaux comme les statines (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine et lovastatine), le répaglinide, le bosentan, le valsartan, l'olmésartan et le glyburide.

Il existe un risque d'interaction entre le phosphate de tédizolid oral et les substrats de la BCRP (*breast cancer resistance protein* [protéine de résistance du cancer du sein]) administrés par voie orale. L'inhibition de la BCRP peut augmenter l'exposition aux produits médicaux comme l'imatinib, le lapatinib, le méthotrexate, la pitavastatine, la rosuvastatine, la sulfasalazine et le topotécan. Si possible, il faudrait envisager d'interrompre l'administration du produit médical concomitant pendant les six jours de traitement par le phosphate de tédizolid.

Inhibition de la monoamine-oxydase

Le tédizolid est un inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase (MAO) *in vitro*. L'interaction de SIVEXTRO avec les inhibiteurs de la MAO n'a pas pu être évaluée chez les patients présentant des ABSSSI, car les patients prenant des produits médicaux qui inhibent les monoamine-oxydases A ou B (p. ex., la phénylazine, l'isocarboxazide) ou les aliments riches en

tyramine ont été exclus des essais. Les études croisées, contrôlées par placebo et menées avec SIVEXTRO à 200 mg par voie orale à l'état d'équilibre, n'ont pas mis en évidence des réponses vasopressives accrues à la pseudoéphédrine et à la tyramine chez les sujets en bonne santé. Aucune variation pertinente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque n'a été observée avec la pseudoéphédrine (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études pharmacologiques sur l'innocuité**).

Agents sérotoninergiques

Il existe un nombre limité de données cliniques sur l'interaction entre les agents sérotoninergiques et SIVEXTRO. Dans le cadre des études de phase III, les sujets prenant des agents sérotoninergiques, notamment des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques et les agonistes des récepteurs sérotoninergiques de 5-hydroxytryptamine (5-HT₁) (triptans), la mépéridine ou la buspirone, ont été exclus. SIVEXTRO à des doses allant jusqu'à 30 fois la dose équivalente chez l'humain n'était pas différent de l'excipient témoin dans un modèle murin servant à prédire l'activité sérotoninergique (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie secondaire**).

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies avec la préparation en comprimés présentée pour mise en marché. SIVEXTRO peut être administré sans égard aux heures des repas. Dans le cadre d'une étude menée avec la préparation expérimentale (à un stade antérieur de développement) du médicament, l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) est restée inchangée entre l'administration à jeun et l'administration non à jeun (repas riche en matières grasses et en calories), avec une diminution de l'absorption (C_{max}) d'environ 26 % chez les sujets non à jeun.

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo portant sur l'administration concomitante de SIVEXTRO à 200 mg par voie orale et de tyramine alimentaire, la dose médiane de tyramine requise pour causer une élévation de la tension artérielle systolique d'au moins 30 mm Hg par rapport à la valeur de départ avant l'administration de la dose était de 325 mg avec SIVEXTRO comparativement à 425 mg avec le placebo. L'administration de SIVEXTRO avec des aliments riches en tyramine (contenant par exemple des taux de tyramine d'environ 100 mg) ne devrait pas provoquer de réponse vasopressive.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- L'innocuité et l'efficacité du phosphate de tédizolid administré pendant plus de six jours n'ont pas été établies.

- Dans les études portant sur les ABSSSI, les types d'infections traitées étaient la cellulite/érysipèle, les abcès cutanés importants ou les infections de plaie. Les autres types d'infections de la peau n'ont pas été étudiés.
- On ne dispose pas de données cliniques sur SIVEXTRO dans le traitement des ABSSSI en cas de septicémie grave ou de choc septique.
- SIVEXTRO n'est pas actif contre les bactéries Gram négatif couramment associées aux ABSSSI; un traitement d'association peut donc être indiqué sur le plan clinique si l'infection est polymicrobienne et comprend un pathogène Gram négatif soupçonné ou confirmé.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée chez les patients d'au moins 18 ans est de 200 mg de SIVEXTRO (phosphate de tédizolid) une fois par jour pendant 6 jours, administrée par voie orale sous forme de comprimés, ou par perfusion intraveineuse (i.v.).

Les recommandations concernant la posologie et l'administration sont résumées au tableau 3.

Tableau 3 Posologie de SIVEXTRO

Infection	Voie d'administration	Posologie	Fréquence	Durée de perfusion	Durée du traitement
Infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées (ABSSSI)	Intraveineuse	200 mg	Une fois par jour	1 heure	6 jours
	Orale	200 mg	Une fois par jour	Sans objet	

Les comprimés SIVEXTRO peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

Le médecin peut faire passer le patient d'un traitement intraveineux à un traitement oral, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Ajustements posologiques

Personnes âgées : D'après les données d'innocuité et les données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance hépatique : D'après les données d'innocuité et les données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child Pugh ≤ 7). L'innocuité n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child Pugh ≥ 9) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance rénale : D'après les données d'innocuité et les données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou

modérée (ClCr \geq 30 mL/min). L'innocuité n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (avancée) (définie par un taux de ClCr $<$ 30 mL/min) y compris chez les patients en dialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, il faut lui conseiller de la prendre dès que possible, mais pas moins de 8 heures avant l'administration de la prochaine dose prévue. S'il reste moins de 8 heures avant l'administration de la prochaine dose, il ne faut pas prendre la dose oubliée et on doit reprendre le calendrier posologique régulier. Il ne faut pas doubler la dose.

Administration de la perfusion intraveineuse

SIVEXTRO est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile pour injection dans une fiole à usage unique de 200 mg. Chaque fiole de 200 mg doit être reconstituée avec 4 mL d'eau stérile pour injection et ensuite diluée uniquement avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP.

Les fioles de SIVEXTRO ne contiennent pas d'agents de conservateurs antimicrobiens et sont destinées uniquement à un usage unique.

Administrer par perfusion intraveineuse seulement.

Ne **pas** mélanger SIVEXTRO avec d'autres médicaments.

Reconstitution

Pour reconstituer le contenu de la fiole, utiliser la technique aseptique qui suit :

Remarque : Pour réduire au minimum la formation de mousse, ÉVITER d'agiter ou de secouer vigoureusement la fiole pendant ou après la reconstitution.

1. Reconstituer la fiole de SIVEXTRO avec 4 mL d'eau stérile pour injection.
2. Remuer délicatement le contenu et laisser la fiole au repos jusqu'à ce que le dépôt soit complètement dissous et que la mousse se soit dispersée.
3. Inspecter la fiole pour vérifier que la solution ne contient pas de particules et qu'il ne reste pas de dépôt ou de poudre sur les parois de la fiole. Au besoin, retourner la fiole pour dissoudre toute poudre restante et remuer délicatement pour éviter la formation de mousse. La solution reconstituée est transparente et incolore ou de couleur jaune pâle; la durée totale de conservation de la solution reconstituée ne doit pas dépasser 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F).
4. Incliner la fiole à la verticale et introduire une seringue avec une aiguille de la taille appropriée dans le coin inférieur de la fiole et prélever 4 mL de la solution reconstituée. Ne pas retourner la fiole pendant le prélèvement.

5. Pour l'administration, la solution reconstituée doit être encore diluée dans 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP.
6. Injecter lentement les 4 mL de solution reconstituée dans une poche de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP. Retourner délicatement la poche pour mélanger. NE PAS secouer la poche, car cela peut entraîner la formation de mousse.

Administration

Administer par perfusion intraveineuse seulement.

Ne pas administrer en injection rapide ou bolus intraveineux.

Avant d'administrer, inspecter visuellement la poche i.v. contenant la solution reconstituée pour détecter la présence de particules. Jeter la solution si des particules sont visibles.

La solution obtenue est transparente et incolore ou de couleur jaune pâle. Jeter la solution si des particules sont visibles. Le délai total entre la reconstitution et l'administration ne doit pas dépasser 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F). Après reconstitution et dilution, SIVEXTRO doit être administré dans un délai d'une heure.

Ne pas mélanger SIVEXTRO pour injection avec d'autres médicaments lors de l'administration. Il n'est pas destiné à l'administration intra-artérielle, intramusculaire, intrathécale, intrapéritonéale ou sous-cutanée.

Solutions intraveineuses compatibles

SIVEXTRO pour injection est compatible avec la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP.

Incompatibilités

SIVEXTRO pour injection est incompatible avec toute solution contenant des cations divalents (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), y compris le soluté injectable de Ringer au lactate et la solution de Hartmann.

Il existe un nombre limité de données sur la compatibilité de SIVEXTRO avec d'autres substances médicamenteuses par voie i.v., des additifs, ou d'autres médicaments, et ils ne doivent pas être ajoutés aux fioles de SIVEXTRO à usage unique ni perfusés en même temps. Si la même tubulure i.v. est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments différents, la tubulure doit être rincée avant et après la perfusion de SIVEXTRO avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, il faut arrêter le traitement par SIVEXTRO et administrer un traitement de soutien général. L'hémodialyse n'entraîne pas d'élimination significative du tédizolid de la circulation générale. La plus forte dose unique administrée dans le cadre d'essais cliniques était de 1 200 mg (6 comprimés). À ces doses suprathérapeutiques, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé, mais la fréquence des événements indésirables courants (notamment les nausées, la diarrhée et les céphalées) était supérieure à celle observée avec la dose thérapeutique de 200 mg. Tous les événements indésirables à ce niveau de dose étaient d'intensité légère ou modérée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le phosphate de tédizolid est le promédicament d'un antibiotique de la classe des oxazolidinones qui est rapidement converti *in vivo* par les phosphatases en tédizolid, la fraction microbiologiquement active. Il a été mis au point pour l'administration par voie orale ou intraveineuse. Le tédizolid se lie à la peptidyl-transférase de la sous-unité ribosomique 50S et inhibe la synthèse des protéines. Le tédizolid est de 4 à 32 fois plus puissant que l'autre médicament de la classe des oxazolidinones. Les résultats des études sur l'activité antibactérienne *in vitro* montrent que le tédizolid est bactériostatique contre les staphylocoques et les streptocoques.

Le tédizolid est bactériostatique *in vitro*; toutefois, dans le modèle d'infection non neutropénique chez la souris, le tédizolid a présenté une activité bactéricide.

Pharmacodynamie

Dans les modèles animaux d'infection, le rapport ASC/concentration minimale inhibitrice (CMI) était le mieux corrélé à l'efficacité.

Le phosphate de tédizolid a montré une activité *in vivo* dans les modèles animaux d'infection à *S. aureus* (SARM et SASM). Dans le modèle d'infection neutropénique de la cuisse par *S. aureus* chez la souris, il y a eu un effet sur l'élimination des staphylocoques. Chez des souris atteintes de granulocytopenie (nombre de neutrophiles < 100 cellules/mL), la stase bactérienne n'a pas été atteinte avec une dose équivalente à la dose chez l'humain.

Prolongation des intervalles QT/QTc : Dans le cadre d'une étude croisée approfondie sur l'intervalle QT, à répartition aléatoire, contrôlée par témoin actif et par placebo, 48 sujets ont reçu une dose orale unique de SIVEXTRO à la dose thérapeutique de 200 mg, SIVEXTRO à la dose suprathérapeutique de 1 200 mg, un placebo ou un témoin actif; aucun effet significatif de SIVEXTRO n'a été détecté sur la fréquence cardiaque, la morphologie à l'électrocardiogramme, ni les intervalles PR, QRS ou QT. Par conséquent, SIVEXTRO n'a pas montré d'effet significatif sur la repolarisation cardiaque.

Pharmacocinétique

Le phosphate de tédizolid est un promédicament qui est rapidement converti par les phosphatases

en tédizolid, la fraction microbiologiquement active, après l'administration par voie orale ou intraveineuse. Seul le profil pharmacocinétique du tédizolid est examiné de façon plus détaillée en raison de l'exposition systémique négligeable du phosphate de tédizolid après l'administration par voie orale ou intraveineuse.

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique sont prédictifs des doses multiples (voir le tableau 4). Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes en 3 jours chez la plupart des sujets présentant une accumulation de tédizolid d'environ 30 % comme le prédit la demi-vie du tédizolid qui est d'environ 12 heures.

Tableau 4 Moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques du phosphate de tédizolid après l'administration d'une dose unique et de doses multiples (une fois par jour) de 200 mg de phosphate de tédizolid

	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (h) ¹	ASC ($\mu\text{g h/mL}$) ²	Cl ou Cl/F ³ (L/h)
Orale				
Dose unique	2,0 (0,7)	2,5 (1,0 à 8,0)	23,8 (6,8)	6,9 (1,7)
État d'équilibre	2,2 (0,6)	3,5 (1,0 à 6,0)	25,6 (8,4)	8,4 (2,1)
Intraveineuse				
Dose unique	2,3 (0,6)	1,1 (0,9 à 1,5)	26,6 (5,2)	6,4 (1,2)
État d'équilibre	3,0 (0,7)	1,2 (0,9 à 1,5)	29,2 (6,2)	5,9 (1,4)

¹ Médiane (plage)

² ASC correspond à $ASC_{0-\infty}$ (ASC du temps 0 à l'infini) pour l'administration d'une dose unique, et ASC_{0-24} (ASC du temps 0 à 24 heures) pour l'administration de doses multiples

³ Cl = clairance systémique; Cl/F = clairance orale apparente

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de tédizolid ont été atteintes dans un délai d'environ 3 heures après l'administration par voie orale de phosphate de tédizolid à jeun ou à la fin de la perfusion intraveineuse d'une heure de phosphate de tédizolid. Aucun ajustement posologique n'est requis entre l'administration par voie orale et par voie intraveineuse.

L'exposition systémique totale ($ASC_{0-\infty}$) n'a pas changé entre l'administration à jeun et non à jeun (repas riche en matières grasses et en calories) lorsque le médicament était administré comme phosphate de tédizolid disodique. À jeun, les paramètres pharmacocinétiques du tédizolid étaient comparables lorsqu'il était administré comme phosphate de tédizolid sous forme d'acide libre ou comme phosphate de tédizolid disodique. SIVEXTRO (par voie orale) peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution : Le taux de liaison du tédizolid aux protéines du plasma humain était de 70 à 90 %. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du tédizolid chez des adultes en bonne santé après l'administration d'une dose unique par voie i.v. de phosphate de tédizolid à 200 mg variait de 67 à 80 L (environ le double du volume hydrique total). Les concentrations à l'état d'équilibre, qui étaient atteintes en 3 jours, indiquent une modeste accumulation de

médicament d'environ 30 % après l'administration de doses multiples par voie orale ou intraveineuse. Le tédizolid a pénétré dans le liquide de l'espace interstitiel des tissus adipeux et des muscles squelettiques avec une exposition semblable à l'exposition au médicament libre dans le plasma.

Métabolisme : Le tédizolid s'est montré stable dans les microsomes hépatiques du rat, du chien, du singe et de l'humain *in vitro* ainsi que chez les animaux, ce qui laisse à penser que la transformation par métabolisme oxydatif hépatique de phase 1 ne constitue pas une voie importante d'élimination. En plus du tédizolid, qui représente environ 95 % de l'ASC totale du radiocarbone dans le plasma, il n'y avait aucun autre métabolite circulant important chez l'humain. Huit métabolites ont été identifiés dans le plasma, l'urine et les fèces. Le seul métabolite important en circulation observé dans le plasma était l'alcool hydrolysé produit par le tédizolid. Le principal métabolite présent dans les fèces et l'urine était un sulfate analogue du tédizolid.

Il n'y avait pas de dégradation du tédizolid dans les microsomes hépatiques humains. La sulfatation est la principale voie d'élimination, indiquant que le tédizolid n'est probablement pas un substrat pour les enzymes hépatiques CYP450.

Excrétion : Après l'administration par voie orale à jeun de phosphate de tédizolid marqué au ^{14}C , la majorité de l'élimination s'est faite par le foie; 82 % de la dose radioactive ont été récupérés dans les fèces (principalement sous forme de conjugué sulfaté du tédizolid) et 18 % dans l'urine, et la plus grande partie de l'élimination (> 85 %) est survenue en 96 heures. Moins de 3 % de la dose de phosphate de tédizolid étaient excrétés dans les fèces et l'urine sous forme de tédizolid inchangé.

Populations particulières et états pathologiques

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, on n'a identifié aucun facteur démographique ou clinique lié aux patients (y compris l'âge, le sexe, la race, l'ethnicité, le poids, l'indice de masse corporelle, les marqueurs des fonctions rénale ou hépatique) ayant une influence sur la pharmacocinétique du tédizolid.

Insuffisance hépatique : Après l'administration par d'une dose unique de 200 mg par voie orale de SIVEXTRO, les paramètres pharmacocinétiques du tédizolid n'étaient pas modifiés chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (n = 8) ou grave (n = 8) (classe B ou C de Child-Pugh, respectivement).

Insuffisance rénale : Après l'administration d'une dose unique de 200 mg par voie intraveineuse de SIVEXTRO à 8 sujets atteints d'insuffisance rénale grave (définie par $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), la C_{max} est restée inchangée et l' $\text{ASC}_{0-\infty}$ avait diminué de moins de 10 % comparativement à 8 témoins appariés en bonne santé. L'hémodialyse n'a pas entraîné d'élimination significative du tédizolid de la circulation générale, d'après une évaluation chez des sujets atteints d'insuffisance rénale terminale ($\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

SIVEXTRO en comprimés

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

SIVEXTRO pour injection

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). La durée de conservation de la solution reconstituée dans la fiole ne doit pas dépasser 24 heures à température ambiante (15 °C à 30 °C) ou au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Le délai total entre la reconstitution et l'administration de la solution diluée pour la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur.

SIVEXTRO est incompatible avec toute solution contenant des cations divalents (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), y compris le soluté injectable de Ringer au lactate et la solution de Hartmann.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour les comprimés SIVEXTRO. Pour obtenir des renseignements sur la reconstitution de SIVEXTRO pour injection, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** plus haut.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SIVEXTRO en comprimés

Les comprimés SIVEXTRO sont jaunes, pelliculés et ovales, contenant 200 mg de phosphate de tédizolid; chaque comprimé porte en creux l'inscription « TZD » sur un côté, et l'inscription « 200 » sur l'autre côté.

Les comprimés SIVEXTRO contiennent les ingrédients inactifs suivants : crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol/macrogol, alcool polyvinylique, povidone, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Formats disponibles :

- 30 comprimés offerts dans des flacons blancs de 40 mL en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à l'épreuve des enfants
- Plaquette alvéolée de 6 comprimés

SIVEXTRO pour injection

La poudre lyophilisée pour injection SIVEXTRO est une poudre lyophilisée stérile pour injection, de couleur blanche à blanc cassé, présentée dans une fiole en verre transparent à usage

unique contenant 210 mg de phosphate de tédizolid, en vue de permettre l'administration de 200 mg après reconstitution avec 4 mL d'eau stérile pour injection. Les ingrédients inactifs sont le mannitol et l'hydroxyde de sodium. Peut contenir de l'acide chlorhydrique en quantité minimale pour l'ajustement du pH.

Fourni dans une boîte contenant 1 ou 10 fioles en verre transparent à usage unique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Phosphate de tédizolid
Nom chimique :	(5R)-(3-{3-fluoro-4-(6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)pyridine-3-yl)phényl}-2-oxooxazolidin-5-yl)-dihydrogénophosphate de méthyle
Formule moléculaire :	C ₁₇ H ₁₆ FN ₆ O ₆ P
Masse moléculaire :	450,32
Formule développée :	

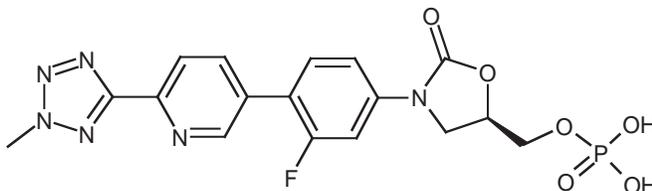


Tableau 5 Propriétés physicochimiques

Attribut	Description
Aspect	Solide blanc à jaune
Solubilité en phase aqueuse (à 25 °C)	
Eau (pH 3,9)	0,1 mg/mL
Acide phosphorique à 0,1 %, pH 2,0	0,003 mg/mL
HCl 0,1 N, pH 1,1	0,005 mg/mL
HCl 0,01 N, pH 2,1	0,005 mg/mL
Biphthalate de potassium 0,05 M, pH 4,0	0,5 mg/mL
Phosphate de potassium 0,05 M, pH 6,0	> 195 mg/mL
Phosphate de sodium 0,05 M, pH 8,0	> 200 mg/mL
Borate de potassium 0,1 M, pH 9,0	> 200 mg/mL
Point de fusion	256,8 °C
pKa	Premier pKa : 1,8 (calculé) Second pKa : 6,5 (mesuré par titrage)
Constante de distribution	-0,4
Pouvoir rotatoire (à 25 °C, 1:1 H ₂ O:THF)	-48,3°

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et méthodologie des essais

Au total, 1 333 adultes présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) ont été répartis aléatoirement dans le cadre de deux essais de non-infériorité de phase III, multicentriques et à double insu. Les deux essais visaient à comparer SIVEXTRO^{MC} (phosphate de tédizolid) à 200 mg une fois par jour pendant 6 jours au linézolide à 600 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Dans l'essai 1, les patients recevaient un traitement oral, tandis que dans l'essai 2, les patients pouvaient recevoir un traitement oral après un minimum de 1 jour de traitement i.v. à la discrétion de l'investigateur, si deux des quatre critères suivants étaient remplis : 1) pas d'augmentation de la taille de la lésion primaire par rapport au départ; 2) température inférieure à 37,7 °C; 3) pas d'aggravation des signes ou symptômes locaux depuis la visite précédente; et 4) atténuation d'au moins un signe ou symptôme local depuis la visite précédente. Les patients ayant participé aux études étaient atteints de cellulite/érysipèle ou présentaient des abcès cutanés importants ou des plaies infectées. Les patients présentant des plaies infectées étaient autorisés à recevoir un traitement d'appoint par l'aztréonam et/ou le métronidazole contre les bactéries Gram négatif ou anaérobies, au besoin. La population en intention de traiter (ITT) comprenait tous les patients répartis aléatoirement.

Dans le cadre de l'essai 1, 332 patients présentant des ABSSSI ont été répartis aléatoirement pour recevoir SIVEXTRO, tandis que 335 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le linézolide. La majorité (91 %) des patients traités par SIVEXTRO dans le cadre de cet essai avaient moins de 65 ans. Les patients traités par SIVEXTRO étaient principalement de race blanche (84 %), 13 % avaient un IMC ≥ 35 kg/m², 8 % étaient atteints de diabète sucré, 35 % étaient des utilisateurs actuels ou récents de drogues à administration intraveineuse et 2 % étaient atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr < 60 mL/min). La surface médiane totale de l'infection était de 188 cm². Les types d'ABSSSI inclus étaient la cellulite ou l'érysipèle (41 %), l'infection des plaies (29 %) et des abcès cutanés importants (30 %). En plus des signes et symptômes d'infection locaux, les patients devaient aussi présenter au moins un signe d'infection régionale ou systémique au départ, défini comme une lymphadénopathie (87 % des patients), une température de 38 °C ou plus (16 % des patients), un nombre de globules blancs supérieur à 10 000 cellules/mm³ ou inférieur à 4 000 cellules/mm³ (42 %), ou au moins 10 % de neutrophiles immatures dans la numération leucocytaire différentielle (4 %).

Dans le cadre de l'essai 2, 332 patients présentant des ABSSSI ont été répartis aléatoirement pour recevoir SIVEXTRO, tandis que 334 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le linézolide. La majorité (87 %) des patients traités par SIVEXTRO dans le cadre de l'essai 2 avaient moins de 65 ans. Les patients traités par SIVEXTRO étaient principalement de race blanche (86 %), 16 % avaient un IMC ≥ 35 kg/m², 10 % étaient atteints de diabète sucré, 20 % étaient des utilisateurs actuels ou récents de drogues à administration intraveineuse et 4 % étaient atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr < 60 mL/min). La surface médiane totale de l'infection était de 231 cm². Les types d'ABSSSI inclus étaient la cellulite ou l'érysipèle (50 %), l'infection des plaies (30 %) et des abcès cutanés importants (20 %). En plus des signes et symptômes d'infection locaux, les patients devaient aussi présenter au moins un signe d'infection régionale ou systémique au départ, défini comme une lymphadénopathie (71 % des

patients), une température de 38 °C ou plus (31 % des patients), un nombre de globules blancs supérieur à 10 000 cellules/mm³ ou inférieur à 4 000 cellules/mm³ (53 %), ou au moins 10 % de neutrophiles immatures dans la numération leucocytaire différentielle (16 %).

Tableau 6 Résumé des aspects démographiques pour les deux essais de phase III chez des patients présentant des ABSSSI

Essai	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% H)
1	Étude multicentrique et mondiale de non-infériorité, à répartition aléatoire, menée à double insu, à double placebo et contrôlée par témoin actif chez des patients présentant des ABSSSI	SIVEXTRO à 200 mg par voie orale une fois par jour pendant 6 jours	332	43,6 (18 à 86)	61
		OU Linézolide à 600 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours	335	43,1 (18 à 100)	59
2	Étude multicentrique et mondiale de non-infériorité, à répartition aléatoire, menée à double insu, à double placebo et contrôlée par témoin actif chez des patients présentant des ABSSSI	SIVEXTRO à 200 mg par voie i.v./orale* une fois par jour pendant 6 jours	332	45,6 (17 à 86)	68
		OU Linézolide à 600 mg par voie i.v./orale* deux fois par jour pendant 10 jours	334	45,6 (15 à 89)	64

* Un passage optionnel du traitement intraveineux au traitement oral était autorisé après au moins 1 jour de traitement par voie intraveineuse, à la discrétion de l'investigateur.

Résultats des études

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai 1 était la réponse clinique précoce, définie comme l'absence d'augmentation (par rapport au départ) de la surface des lésions 48 à 72 heures après la première dose et une température buccale de 37,6 °C ou moins, confirmée par une deuxième mesure de température (effectuée dans les 24 heures) dans la population en ITT. Le principal critère d'évaluation dans l'essai 2 était la réponse clinique précoce, définie comme une diminution d'au moins 20 % (par rapport au départ) de la surface des lésions 48 à 72 heures après la première dose dans la population en ITT (voir le tableau 7).

Tableau 7 Réponse clinique précoce dans la population de patients en intention de traiter (ITT)

Numéro de l'essai	SIVEXTRO	Comparateur actif	Différence entre les traitements (IC bilatéral à 95 %)
Aucune augmentation de la surface des lésions par rapport au départ; et température buccale de 37,6 °C ou moins, confirmée par une deuxième mesure de température (effectuée dans les 24 heures) 48 à 72 heures après l'administration de la dose*			
Essai 1, N	332	335	
Répondeur, n (%)	264 (79,5)	266 (79,4)	0,1 (-6,1, 6,2)
Essai 2, N	332	334	
Répondeur, n (%)	286 (86,1)	281 (84,1)	2,0 (-3,5, 7,3)
Diminution d'au moins 20 % (par rapport au départ) de la surface des lésions 48 à 72 heures après l'administration de la dose**			
Essai 1, N	332	335	
Répondeur, n (%)	259 (78,0)	255 (76,1)	1,9 (-4,5, 8,3)
Essai 2, N	332	334	
Répondeur, n (%)	283 (85,2)	276 (82,6)	2,6 (-3,0, 8,2)

* Principal critère d'évaluation pour l'essai 1; analyse de sensibilité pour l'essai 2

* Principal critère d'évaluation pour l'essai 2; analyse de sensibilité pour l'essai 1

Le protocole précisait que les analyses comprenaient la réponse clinique à la fin du traitement (FT) et la réponse clinique évaluée par l'investigateur à l'évaluation post-traitement (PT) (7 à 14 jours après la fin du traitement) dans la population de patients en intention de traiter (Tableau 8). Aux visites de FT et de PT, la réponse clinique était définie comme la résolution ou la quasi-résolution de la plupart des signes et symptômes caractéristiques de la maladie, l'absence ou la quasi-résolution des signes systémiques d'infection s'ils étaient présents au départ (lymphadénopathie, fièvre, plus de 10 % de neutrophiles immatures, nombre anormal de globules blancs) et l'absence de nouveaux signes, symptômes ou complications attribuables aux ABSSSI nécessitant un autre traitement de la lésion primaire. Les évaluations cliniques à la visite PT ont été faites par l'investigateur (Tableau 8).

Tableau 8 Réponse clinique à la fin du traitement et réponse clinique évaluée par l'investigateur à l'évaluation post-traitement dans la population de patients en ITT des deux essais de phase III portant sur les ABSSSI

	SIVEXTRO n/N (%)	Comparateur actif n/N (%)	Différence entre les traitements** (IC bilatéral à 95 %)
<i>Réponse clinique à la fin du traitement*</i>			
Essai 1	289/332 (87,0)	294/335 (87,8)	-0,8 (-5,8, 4,4)
Essai 2	289/332 (87,0)	294/334 (88,0)	-1,0 (-6,1, 4,1)
Essai 1 et essai 2	578/664 (87,0)	588/669 (87,9)	-0,8 (-4,4, 2,7)
<i>Réponse clinique évaluée par l'investigateur lors de l'évaluation post-traitement</i>			
Essai 1	284/332 (85,5)	288/335 (86,0)	-0,5 (-5,8, 4,9)
Essai 2	292/332 (88,0)	293/334 (87,7)	0,3 (-4,8, 5,3)
Essai 1 et essai 2	576/664 (86,7)	581/669 (86,8)	-0,1 (-3,8, 3,6)

* Les patients ayant obtenu une réponse clinique à la FT (jour 11 ou dans les 2 jours suivant la dernière dose si la réponse n'était pas considérée comme une réponse clinique) étaient considérés comme des répondeurs s'ils n'avaient pas de fièvre, s'ils présentaient une diminution de la taille des lésions d'ABSSSI par rapport au départ, s'ils présentaient une sensibilité légère ou absente à l'évaluation clinique, s'ils ne présentaient pas d'écoulement purulent, et s'ils ne prenaient pas d'autres antibiotiques.

** Différence entre les traitements = taux de répondeurs pondéré pour le groupe de traitement par SIVEXTRO moins le groupe linézolide pour les études contrôlées. L'intervalle de confiance à 95 % est ajusté pour l'étude et calculé au moyen de la méthode de Miettinen et Nurminen.

Le tableau 9 et le tableau 10 présentent les réponses cliniques selon les pathogènes initiaux du site d'infection primaire ou des cultures de sang pour la population de patients en intention de traiter microbiologique (ITTm) des deux études de phase III portant sur les ABSSSI.

Tableau 9 Réponse clinique précoce selon le pathogène initial dans les deux essais de phase III portant sur les ABSSSI (population en ITTm)

Agent pathogène	Aucune augmentation de la surface des lésions par rapport au départ; et température buccale inférieure ou égale à 37,6 °C*		Diminution d'au moins 20 % de la surface des lésions par rapport au départ**	
	SIVEXTRO n/N (%)	Comparateur actif n/N (%)	SIVEXTRO n/N (%)	Comparateur actif n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	276/329 (83,9)	278/342 (81,3)	280/329 (85,1)	276/342 (80,7)
<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline	112/141 (79,4)	113/146 (77,4)	114/141 (80,9)	111/146 (76,0)
<i>S. aureus</i> sensible à la méthicilline	164/188 (87,2)	167/198 (84,3)	166/188 (88,3)	167/198 (84,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	27/33 (81,8)	18/20 (90,0)	25/33 (75,8)	16/20 (80,0)
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	22/30 (73,3)	26/28 (92,9)	22/30 (73,3)	25/28 (89,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/9 (66,7)	8/10 (80,0)	6/9 (66,7)	7/10 (70,0)

Analyse regroupée; n = nombre de patients dans la catégorie en question; N = nombre de patients présentant le pathogène en question isolé de l'ABSSSI

* Principal critère d'évaluation de l'essai 1

** Principal critère d'évaluation de l'essai 2

Tableau 10 Réponse clinique à l'évaluation post-traitement selon le pathogène initial dans les deux essais de phase III portant sur les ABSSSI (population en ITTm)

Agent pathogène	SIVEXTRO n/N (%)	Comparateur actif n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	291/329 (88,4)	303/342 (88,6)
<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline	118/141 (83,7)	119/146 (81,5)
<i>S. aureus</i> sensible à la méthicilline	173/188 (92,0)	186/198 (93,9)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30/33 (90,9)	19/20 (95,0)
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	21/30 (70,0)	25/28 (89,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/9 (88,9)	8/10 (80,0)

Analyse regroupée; n = nombre de patients dans la catégorie en question; N = nombre de patients présentant le pathogène en question isolé de l'ABSSSI

Les cas initiaux de bactériémie dans le groupe recevant le tédizolid et présentant des pathogènes pertinents comprenaient les suivants : deux sujets infectés par SARM, quatre sujets infectés par SASM, deux sujets infectés par *S. pyogenes*, un sujet infecté par *S. agalactiae*, et un sujet infecté par *S. constellatus*. Tous ces sujets étaient des répondeurs lors de l'évaluation 48 à 72 heures après l'administration de la dose. À l'évaluation post-traitement (EPT), 8 des 10 sujets ont été considérés comme étant des succès cliniques.

Les résultats pour tous les critères d'évaluation concordaient avec les principaux résultats dans les autres sous-groupes analysés (y compris l'âge, le sexe et le syndrome clinique défini par une cellulite, un abcès ou une infection de plaie).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie primaire

Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont été menées pour évaluer le profil d'efficacité et d'innocuité du tédizolid. Les profils pharmacocinétiques du phosphate de tédizolid intraveineux et oral sont semblables en raison de la forte biodisponibilité orale (~ 70 à 91 %).

Les propriétés pharmacologiques générales du tédizolid ont été examinées chez les animaux pour évaluer ses effets sur les principaux systèmes physiologiques.

L'administration de phosphate de tédizolid a été efficace contre divers pathogènes Gram positif, notamment *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méthicilline, les streptocoques et entérocoques dans les modèles animaux d'infection polysystémique mortelle et localisée de la peau et des tissus mous.

Le rapport ASC/CMI du médicament libre était le paramètre pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité dans les modèles d'infection de la cuisse par *S. aureus* chez la souris.

Dans le modèle d'infection de la cuisse par *S. aureus* chez la souris, l'activité anti-staphylococcique était influencée par la présence de granulocytes. Chez des souris atteintes de granulocytopénie (nombre de neutrophiles < 100 cellules/mL), la stase bactérienne a été obtenue à une dose équivalente chez l'humain d'environ 2 000 mg/jour; en revanche, chez des animaux non atteints de granulocytopénie, la stase a été obtenue à une dose équivalente chez l'humain d'environ 100 mg/jour.

Pharmacodynamie secondaire

Inhibition de la monoamine-oxydase (MAO)

Le tédizolid est un inhibiteur réversible de la MAO_A et de la MAO_B. Les valeurs de CI₅₀ de la MAO_A étaient des concentrations environ 5 fois supérieures à la valeur de C_{max} du tédizolid libre en administration intraveineuse chez l'humain à la dose recommandée de 200 mg.

Les effets potentiels *in vivo* liés à l'inhibition de la MAO ont été étudiés chez les rongeurs. Chez le rat, l'administration orale de phosphate de tédizolid (jusqu'à 150 mg/kg) n'a pas influé sur la réponse vasopressive à la tyramine. De plus, chez la souris ICR (Institute of Cancer Research), l'administration intrapéritonéale de phosphate de tédizolid à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg n'a pas augmenté l'occurrence des mouvements convulsifs de la tête induits par l'injection de 5-HTP et n'a pas augmenté les niveaux de monoamine dans le cerveau. À la dose de 300 mg/kg, les concentrations plasmatiques de tédizolid étaient près de 28 fois supérieures à la valeur clinique de C_{max} après une administration orale.

Études pharmacologiques sur l'innocuité

Effets sur le système nerveux central

Après l'administration orale de phosphate de tédizolid à des souris (10, 30 et 100 mg/kg équivalant à 2,6, 8,6 et 33,0 fois la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain après une administration orale), on a observé une diminution légère (0,4 à 1,2 °C) et passagère de la température corporelle (toutes les doses), une diminution passagère (d'environ 30 %) de l'activité locomotrice (30 et 100 mg/kg), et une prolongation de la durée du sommeil induit par l'hexobarbital (23,4 % p/r à l'excipient témoin à 100 mg/kg).

Effets cardiovasculaires

Le tédizolid et le phosphate de tédizolid ont tous deux été jugés inactifs dans le cadre du dosage sur les canaux hERG à des concentrations allant jusqu'à 20,25 μ M et 10 μ M, respectivement. À la dose recommandée de 200 mg, ces concentrations sont près de 12,5 fois plus élevées que la C_{max} à l'état d'équilibre du médicament libre chez l'humain après une administration intraveineuse. Ni le tédizolid ni le phosphate de tédizolid aux concentrations allant jusqu'à 10 μ M n'ont eu d'effet sur le fonctionnement cardiovasculaire de cœurs de rats isolés.

Chez le chien, l'administration orale de phosphate de tédizolid à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg n'a été associée à aucun effet significatif sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, les résultats à l'ECG ou la température corporelle. Une dose orale de 200 mg/kg est associée à une concentration plasmatique de tédizolid 7 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain après une administration orale à la dose recommandée de 200 mg.

Effets respiratoires

L'administration orale de phosphate de tédizolid (10, 30 et 100 mg/kg) à des rats n'a pas produit de changements respiratoires importants. Une dose orale de 100 mg/kg est associée à une concentration plasmatique de tédizolid 14 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain après une administration orale à la dose recommandée de 200 mg.

Effets sur les reins

L'administration orale de phosphate de tédizolid (10, 30 et 100 mg/kg) à des rats a entraîné une augmentation significative du volume urinaire et une diminution des concentrations de sodium et de chlorure dans les urines à la dose la plus élevée. Une dose orale de 100 mg/kg est associée à une concentration plasmatique de tédizolid 14 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain après une administration orale à la dose recommandée de 200 mg.

MICROBIOLOGIE

Mécanisme de résistance

Agent antibactérien de la classe des oxazolidinones, le tédizolid est un inhibiteur de la synthèse des protéines bactériennes qui interagit avec le domaine de la peptidyl-transférase de la sous-unité ribosomique 50S des bactéries, empêchant ainsi que la traduction se produise en inhibant la formation du complexe d'initiation. Les organismes résistants aux oxazolidinones par

l'intermédiaire de mutations dans les gènes chromosomiques codant pour l'ARNr 23S ou les protéines ribosomiques (L3 et L4) présentent généralement une résistance croisée au tédizolid. Dans le nombre limité de souches de *Staphylococcus aureus* testées, la présence du gène de résistance au chloramphénicol-florfénicol (*cfi*) n'a pas créé de résistance au tédizolid en l'absence de mutations chromosomiques.

Les agents antibactériens de la classe des oxazolidinones inhibent la synthèse des protéines bactériennes par un mécanisme d'action différent de celui des autres agents antibactériens, tels que pénicillines, céphalosporines, aminoglycosides, glycopeptides, lipopeptides, streptogramines, quinolones, macrolides, tétracyclines et pleuromutilines. Par conséquent, le tédizolid est actif contre les pathogènes qui sont résistants à ces antibiotiques. Il n'existe pas de résistance croisée connue entre le tédizolid et les autres classes d'antibiotiques.

Fréquence de la résistance

Des mutations spontanées conférant une sensibilité réduite au tédizolid ont été observées *in vitro* à une fréquence d'environ 10^{-10} .

Interaction avec d'autres antimicrobiens

Les études *in vitro* sur les associations médicamenteuses du tédizolid avec les antimicrobiens suivants n'ont montré aucune synergie ni aucun antagonisme : aztréonam, ceftriaxone, ceftazidime, imipénem, rifampicine, triméthoprime/sulfaméthoxazole, minocycline, clindamycine, ciprofloxacine, daptomycine, vancomycine, gentamicine, amphotéricine B, kétoconazole et terbinafine.

Spectre d'activité

Le tédizolid s'est montré actif contre la plupart des isolats des bactéries suivantes, à la fois *in vitro* et dans les cas d'infections cliniques.

Micro-organismes à Gram positif aérobies et facultatifs

- *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline [SARM] et sensibles à la méthicilline [SASM])
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur portée clinique n'a pas été établie. Au moins 90 % des micro-organismes suivants présentent une CMI *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité pour le tédizolid. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de SIVEXTRO dans le traitement des infections cliniques causées par ces micro-organismes n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Micro-organismes à Gram positif aérobies et anaérobies facultatifs

- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus lugdunensis*

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Enterococcus faecalis* (souches sensibles à la vancomycine et résistantes à la vancomycine)
- *Enterococcus faecium* (y compris les souches sensibles à la vancomycine et résistantes à la vancomycine)
- Bactéries du genre *Peptostreptococcus* (y compris *P. anerobius* et *P. micros*)

Méthodes des épreuves de sensibilité

Le laboratoire de microbiologie clinique doit fournir au médecin les résultats cumulatifs des épreuves de sensibilité *in vitro* (lorsqu'ils sont disponibles) pour les médicaments antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux et les cliniques/cabinets de médecins locaux sous forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des pathogènes nosocomiaux et extra-hospitaliers. Ces rapports doivent aider le médecin à choisir le médicament antimicrobien le plus efficace pour le traitement.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les valeurs de CMI. Ces valeurs de CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les valeurs de CMI doivent être déterminées à l'aide d'une procédure normalisée basée sur des méthodes de dilution (bouillon de culture, gélose ou microdilution) ou l'équivalent en utilisant un inoculum et des concentrations de tédizolid normalisés. Les valeurs de CMI doivent être interprétées en fonction des critères fournis au tableau 11.

Tableau 11 Critères d'interprétation des épreuves de sensibilité pour SIVEXTRO

Agent pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)	
	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches résistantes à la méthicilline et sensibles à la méthicilline)	≤ 0,5	≥ 1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,5	≥ 1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,5	≥ 1
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i> *	≤ 0,25	≥ 0,5

S = sensible, R = résistant

* Y compris *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées utilisées pour réaliser les épreuves de sensibilité commandent l'emploi de micro-organismes témoins de laboratoire pour surveiller et assurer l'exactitude et la précision des fournitures et réactifs utilisés pour le dosage, ainsi que les techniques employées par les personnes qui réalisent le test. Le tédizolid doit donner les plages de CMI indiquées au tableau 12.

Tableau 12 Plages de valeurs acceptables de contrôle de la qualité pour les épreuves de sensibilité

Organisme de contrôle de la qualité	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 à 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Sans objet
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,12 à 0,5

TOXICOLOGIE

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité et la toxicité pour la fonction reproductrice ont été menées afin d'examiner la toxicité du tédizolid. Les principaux résultats de ces études sont résumés brièvement ci-dessous.

Toxicologie générale

Dans le cadre d'études de toxicologie d'un mois et de trois mois, des doses orales répétées et intraveineuses de phosphate de tédizolid administrées à des rats ont produit une hypocellularité médullaire dépendant du temps (myéloïdes, érythroïdes et mégakaryocytes), accompagnée d'une réduction du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes en circulation. Ces effets ont mis en évidence une réversibilité et sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolid (ASC) au moins six fois supérieurs à l'exposition plasmatique associée à la dose thérapeutique chez l'humain. Aucun effet indésirable n'a été noté chez le chien après l'administration de doses orales répétées ou intraveineuses associées à des niveaux d'exposition au tédizolid (ASC) au moins trois fois supérieurs à l'exposition plasmatique associée à la dose thérapeutique chez l'humain.

Le phosphate de tédizolid a été administré par voie orale une fois par jour à des rats Long Evans pigmentés pendant une période allant jusqu'à 9 mois. Aucun signe de neurotoxicité, notamment de variations neurocomportementales ou optiques ou de neuropathie périphérique, n'a été associé au tédizolid après 1, 3, 6, ou 9 mois d'administration orale de doses associées à des niveaux d'exposition plasmatique (ASC) jusqu'à 8 fois supérieurs à l'exposition plasmatique prévue chez l'humain à la dose thérapeutique orale.

Génotoxicité

Le phosphate de tédizolid a donné des résultats négatifs à tous les tests de génotoxicité *in vitro* (test de mutation inverse bactérienne [Ames], test d'aberration chromosomique sur les cellules de poumons de hamster chinois) et à tous les tests *in vivo* (test de micronoyaux sur la moelle osseuse de souris, synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes de rat). Le tédizolid

a donné des résultats positifs à un test *in vitro* d'aberration chromosomique sur les cellules de poumons de hamster chinois, mais des résultats négatifs pour la génotoxicité à d'autres tests *in vitro* (Ames, mutagénicité de lymphomes de souris) et *in vivo* dans un test de micronoyaux sur la moelle osseuse de souris.

Pouvoir carcinogène

Aucune étude à long terme portant sur le pouvoir carcinogène du phosphate de tédizolid n'a été menée.

Toxicité pour la fonction reproductrice et le développement

Le phosphate de tédizolid n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles, notamment sur la spermatogenèse, à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 50 mg/kg/jour, ni sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats femelles adultes à des doses orales allant jusqu'à la dose maximale testée de 15 mg/kg/jour. Ces niveaux de doses correspondent aux limites d'exposition au moins 5,3 fois supérieures pour les mâles et au moins 4,2 fois supérieures pour les femelles aux valeurs d'exposition plasmatique (ASC₀₋₂₄) au tédizolid à la dose thérapeutique orale chez l'humain.

Les études sur le développement embryo-fœtal chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène à des niveaux d'exposition 4 fois et 6 fois plus élevés, respectivement, que ceux prévus chez l'humain. Dans le cadre des études sur le développement embryo-fœtal, le phosphate de tédizolid a produit des toxicités pour le développement fœtal chez la souris et le rat. Les effets sur le développement fœtal observés chez la souris en l'absence de toxicité chez la mère comprenaient une diminution du poids des fœtus et une incidence accrue de fusion du cartilage costal (une exacerbation de la prédisposition génétique normale aux variations sternales chez les souris de souche CD-1) à la dose élevée de 25 mg/kg/jour (4 fois supérieure au niveau d'exposition chez l'humain estimé d'après les ASC). Chez le rat, une diminution du poids des fœtus et une augmentation des variations squelettiques (y compris une ossification réduite des sternèbres, des vertèbres et du crâne) ont été observées à la dose élevée de 15 mg/kg/jour (6 fois l'exposition chez l'humain estimée d'après les ASC) et ont été associées à une toxicité maternelle (diminution du poids corporel des mères). Les doses sans effet indésirable observé (DSEIO) pour la toxicité fœtale chez la souris (5 mg/kg/jour) ainsi que pour la toxicité maternelle et fœtale chez le rat (2,5 mg/kg/jour) ont été associées à des valeurs de l'exposition plasmatique au tédizolid (ASC) à peu près équivalentes à la valeur de l'ASC du tédizolid associée à la dose thérapeutique orale chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude pré-postnatale, aucun effet indésirable n'a été observé chez les mères ou les progénitures lorsque des rates ont été traitées pendant la gestation et l'allaitement par du phosphate de tédizolid à la dose maximale testée de 3,75 mg/kg/jour, avec une valeur de l'exposition plasmatique (ASC) au tédizolid à peu près équivalente à l'exposition plasmatique (ASC) chez l'humain à la dose thérapeutique clinique de 200 mg/jour.

Immunotoxicité

Dans le cadre d'une étude d'immunotoxicologie chez le rat d'une durée d'un mois, des doses orales répétées de phosphate de tédizolid ont entraîné une diminution significative du nombre de lymphocytes T et de lymphocytes B spléniques et une diminution de la concentration d'IgG dans

le plasma. Ces effets sont survenus à des niveaux d'exposition plasmatique au tédizolid (ASC) au moins trois fois supérieurs à l'exposition plasmatique prévue chez l'humain à la dose thérapeutique.

Phototoxicité

Aucune observation oculaire, réaction cutanée ou observation histopathologique associée n'a été identifiée aux doses orales aiguës de phosphate de tédizolid allant jusqu'à 60 mg/kg chez des rats pigmentés femelles au moyen d'un modèle validé de phototoxicité. L'absence de phototoxicité observée dans l'étude de neuropathologie chronique chez des rats pigmentés, en particulier dans les structures oculaires, confirme l'absence de toxicité pour les structures pigmentées.

RÉFÉRENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – 9^e édition, CLSI document M7 A9. Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 23rd Informational Supplement. CLSI document M100 S23 (ISBN 1-56238-865-7 [format imprimé]; ISBN 1-56238-866-5 [format électronique]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvanie 19087 É.-U., 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSIVEXTRO^{MC}

**comprimés de phosphate de tédizolid
phosphate de tédizolid pour injection**

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 SIVEXTRO 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 SIVEXTRO. 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 :

SIVEXTRO est un médicament utilisé pour traiter les infections de la peau causées par certaines bactéries, chez les adultes âgés de 18 ans ou plus.

Les effets de ce médicament :

SIVEXTRO appartient à une classe de médicaments appelés antibiotiques; il agit en bloquant la synthèse des protéines dans certaines bactéries, réduisant ainsi la prolifération bactérienne et le nombre de bactéries, ce qui diminue l'infection cutanée.

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

- Si vous êtes allergique à la substance active de SIVEXTRO ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir *Les ingrédients non médicinaux importants sont :*)

L'ingrédient médicinal est :

Phosphate de tédizolid

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés SIVEXTRO contiennent : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, mannitol, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol/macrogol, povidone, stéarate de magnésium et talc.

SIVEXTRO pour injection contient : hydroxyde de sodium et mannitol. Peut contenir de l'acide chlorhydrique en quantité minimale pour l'ajustement du pH.

Les formes posologiques sont :

comprimés de phosphate de tédizolid à 200 mg
Fiole contenant 200 mg de phosphate de tédizolid pour injection, sous forme de poudre qui devra être dissoute dans de l'eau stérile et diluée avec de l'eau salée avant d'être injectée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les médicaments antibactériens, y compris SIVEXTRO, doivent être utilisés uniquement pour traiter les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales (p. ex., le rhume).

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous présentez des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue après avoir pris SIVEXTRO.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SIVEXTRO si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de SIVEXTRO ou aux composants du contenant;
- vous êtes atteint de neutropénie (faible nombre de globules blancs);
- vous êtes enceinte ou comptez le devenir. Si vous êtes en mesure de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant votre traitement par SIVEXTRO;
- vous allaitez ou envisagez l'allaitement. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par SIVEXTRO.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec SIVEXTRO.

Dites à votre médecin ou pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants, car ceux-ci pourraient interagir avec SIVEXTRO :

- médicaments anticancéreux (p. ex., imatinib, lapatinib)
- anticoagulants (p. ex., warfarine)
- médicaments antipsychotiques (p. ex., midazolam, triazolam, pimozide)
- médicaments servant à réduire le taux de cholestérol (p. ex., atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, rosuvastatine)
- médicaments pour le cœur (p. ex., quinidine, digoxine)
- médicaments servant à traiter l'hypertension artérielle (p. ex., olméartan, valsartan)
- immunosuppresseurs (p. ex., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- médicaments servant à maîtriser la glycémie (p. ex., glyburide, répaglinide)
- contraceptifs oraux
- analgésiques opioïdes (p. ex., alfentanil, fentanyl)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline (IRSN)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour l'adulte :

200 mg une fois par jour sous forme de comprimé ou de perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure, selon la décision de votre médecin.

Le traitement dure en général 6 jours.

SIVEXTRO peut être administré avec ou sans nourriture.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de SIVEXTRO, vous devez la prendre dès que possible, mais pas moins de 8 heures avant l'administration de la prochaine dose prévue. Vous garderez ainsi une quantité constante de médicament dans votre sang. S'il reste moins de 8 heures avant l'administration de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez le calendrier posologique régulier. Ne prenez pas une double dose.

Vous devez toujours prendre toutes les doses prescrites par votre médecin, car le traitement risque d'être moins efficace si vous ne prenez pas le traitement complet.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, SIVEXTRO peut provoquer des effets secondaires qui ne se manifestent pas nécessairement chez tous les patients. La plupart de ces effets secondaires sont légers et ne signifient pas que vous devez cesser de prendre le médicament.

Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (sanguinolente ou aqueuse) avec ou sans fièvre, une douleur ou une sensibilité abdominales, il se peut que vous présentiez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). Dans ce cas, arrêtez de prendre SIVEXTRO et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents (touchant 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- Nausées
- Céphalées
- Diarrhée
- Vomissements
- Démangeaisons généralisées
- Étourdissements
- Fatigue

Si l'un de ces effets secondaires vous gêne ou devient grave, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Réaction allergique grave, par exemple urticaire, démangeaisons ou éruption cutanée, enflure des tissus (p. ex., de la bouche, de la gorge, des lèvres ou des mains), difficulté à respirer		√
	Fréquentes diarrhées aqueuses ou sanguinolentes avec ou sans crampes de l'estomac		√
Fréquents	Vomissements	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par SIVEXTRO, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

SIVEXTRO en comprimés :

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

SIVEXTRO pour injection :

Le professionnel de la santé va conserver le produit à température ambiante (15 °C à 30 °C). La solution reconstituée dans la fiole ne doit pas être conservée plus de 24 heures à température ambiante (15 °C à 30 °C) ou au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Le délai total entre la reconstitution et l'administration de la solution diluée pour la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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 à l'adresse 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 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, 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 à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de SIVEXTRO:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); le site Web de Merck Canada www.merck.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594

Pour signaler un effet secondaire lié à SIVEXTRO, veuillez téléphoner au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 29 septembre 2015

© 2015 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.