

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LINEZOLID INJECTION**

Solution injectable de linézolide
2 mg/mL, sac de 300 mL

Agent antibactérien

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de préparation :
16 Mai 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 215585

Table des matières

| | |
|---|------------------------------------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 19 |
| SURDOSAGE..... | 20 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 22 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 26 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 26 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 28 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 28 |
| ESSAIS CLINIQUES | 29 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 31 |
| MICROBIOLOGIE..... | 33 |
| TOXICOLOGIE | 36 |
| RÉFÉRENCES | 40 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | Erreur ! Signet non défini. |

Pr **LINEZOLID INJECTION**

Solution injectable de linézolide
2 mg/mL, sac de 300 mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicamenteux |
|------------------------------|---|---|
| injection intraveineuse | solution injectable dosée à 2 mg/mL | Acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydrate, monohydrate de dextrose, acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour injection quantité nécessaire. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Linezolid Injection (linézolide) est indiqué pour :

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

Remarque : Linezolid Injection 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) : Linezolid Injection 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 contre les souches d'EFRV est fondée sur les résultats d'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.

Afin de réduire la résistance bactérienne aux médicaments et de maintenir l'efficacité de Linezolid Injection et des autres antibactériens, il faut recourir à Linezolid Injection seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

Avant d'instaurer un traitement par Linezolid Injection, on doit effectuer les prélèvements appropriés pour isoler le(s) microorganisme(s) en cause et déterminer la sensibilité à Linezolid Injection. 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 Linezolid Injection en association avec un antibiotique approprié en vue de conférer une protection antimicrobienne suffisante.

S'il est cliniquement justifié de le faire, on peut instaurer un traitement empirique par Linezolid Injection avant d'avoir obtenu les résultats des épreuves de sensibilité. Une fois les résultats des cultures connus, on peut adapter le traitement antimicrobien en conséquence.

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 Linezolid Injection à titre externe.

CONTRE-INDICATIONS

Le linézolide est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue au linézolide ou à tout autre ingrédient du produit. Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

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 : inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes 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 et/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 de linézolide 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 linézolide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment pour connaître la liste des aliments et des boissons riches en tyramine).

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de rifampine et de linézolide a entraîné une baisse de 21 % de la C_{max} du linézolide et une baisse de 32 % de l'ASC du linézolide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antibiotiques). On ne connaît pas la portée clinique de cette observation.

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 linézolide 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.

Le linézolide 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 UTILISATION CLINIQUE).

Syndrome sérotoninergique

On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante du linézolide et d'agents sérotoninergiques. Étant donné qu'il existe peu de données sur l'administration concomitante du 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, EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques).

Carcinogène et mutagène

Voir TOXICOLOGIE, Cancérogénicité, Toxicologie et Mutagénicité.

Endocrinien/métabolisme

Diabète

Certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) ont été associés à la survenue d'épisodes d'hypoglycémie chez des patients diabétiques qui recevaient de l'insuline ou un hypoglycémiant oral. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie entre le linézolide et

l'hypoglycémie, il faut aviser les patients diabétiques des réactions hypoglycémiques possibles associées à la prise du linézolide. En cas d'hypoglycémie, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral, ou encore de cesser l'administration de l'insuline, de l'hypoglycémiant oral ou du linézolide. Par conséquent, le linézolide doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques qui suivent de tels traitements.

Gastro-intestinal

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*. *Clostridium 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).

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 que par 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.

Neurologique

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 linézolide 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.

Ophtalmologique

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, seuls 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 le linézolide pendant moins de 28 jours.

Il faut surveiller la fonction visuelle de tout patient qui reçoit Linezolid Injection 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 par Linezolid Injection. 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 Linezolid Injection ne doit se poursuivre que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes

Prescrire Linezolid Injection à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. On ne doit utiliser Linezolid Injection 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 Linezolid Injection à des femmes qui allaitent.

Pédiatrie : 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, Pédiatrie). Par conséquent, jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, l'emploi du linézolide dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

Gériatrie : 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 essais 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 deux 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, Hématologique, Dépression médullaire).

Il faut surveiller la fonction visuelle de tout patient qui reçoit Linezolid Injection 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 par Linezolid Injection. 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, Ophtalmologique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'innocuité du linézolide a été évaluée chez 2046 patients adultes inscrits à sept 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 à un médicament déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation 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 un effet indésirable lié au médicament | 25,4 | 19,6 | 20,4 | 14,3 |
| Pourcentage de 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 |

| 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) |
| 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 les 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 douleurs, 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 | Augmentation de l'amylase, hyperglycémie, hyponatrémie, taux élevés de lipase, augmentation de la créatine phosphokinase sérique, de l'ASAT et de l'ALAT |
| Sens particuliers | Vision trouble, acouphène |
| Appareil locomoteur | Aucun |
| Sang et lymph | Éosinophilie, neutropénie, thrombocytopénie |
| 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, thrombocytopénie, 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 un 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 lymphes | Anémie | 11 (4,6) | 0 |
| | Thrombocytopénie | 9 (3,7) | 0 |

* Ces données représentent le nombre (%) 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 particuliers | Altération du goût |
| Appareil locomoteur | Aucun |
| Sang et lymphes | 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 du 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 thrombocytopénie. 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 thrombocytopénie associée à l'emploi du linézolide semble dépendre de la durée du traitement (elle survient généralement après plus de deux semaines de traitement). Chez la plupart des patients, la numération plaquettaire est revenue aux valeurs normales ou initiales durant la période de suivi. La thrombocytopénie n'était accompagnée d'aucun effet indésirable connexe lors de ces essais. Des saignements ont été signalés chez des patients thrombocytopéniques 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 généralement 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 (mcmol/L) | 0,2 | 0,0 | 0,9 | 1,1 |
| Azote uréique du sang (mmol/L) | 0,2 | 0,0 | 2,1 | 1,5 |
| Créatinine (mcmol/L) | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 0,6 |

* > 2 x limite supérieure de la normale (LSN) lorsque les valeurs initiales étaient normales;
 > 2 x LSN et > 2 x 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 étant 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 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 (%) |
| 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 étant 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, pancytopénie, anémie sidéroblastique* et thrombocytopénie) après la commercialisation du linézolide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

* Cas signalés principalement chez des patients ayant reçu linézolide plus longtemps que la durée maximale recommandée de 28 jours.

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, Neurologique), d'œdème angioneurotique et d'anaphylaxie ont été signalés.

Des cas d'hypoglycémie, dont certains accompagnés d'épisodes symptomatiques, ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de troubles cutanés bulleux, y compris des réactions cutanées sévères telles que l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le 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, Syndrome sérotoninergique).

On a choisi d'inclure ces manifestations en raison soit de leur gravité, soit de leur fréquence, soit de leur lien causal possible au linézolide 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 adrénérgiques 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 adrénérgiques : 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 linézolide. On doit diminuer et régler les doses initiales des agents adrénérgiques, 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 trois jours) à deux doses de PPA (25 mg) ou de PSE (60 mg) administrées à quatre 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 deux à trois heures après l'administration de la deuxième dose de PPA ou de PSE et est revenue aux valeurs initiales de deux à trois 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 deux agents.

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

Rifampine : L'effet de la rifampine sur la pharmacocinétique du linézolide a été étudié chez 16 volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé qui ont reçu le linézolide à 600 mg 2 fois par jour pendant 2,5 jours, avec et sans rifampine à 600 mg 1 fois par jour pendant 8 jours. La rifampine a entraîné une diminution moyenne de la C_{max} et de l'ASC du linézolide de 21 % [IC à 90 %, 15, 27] et de 32 % [IC à 90 %, 27, 37], respectivement. On ne connaît pas le mécanisme de cette interaction ni sa signification clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

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-aliment

On doit éviter de consommer de grandes quantités d'aliments ou de boissons riches en tyramine lorsqu'on prend du linézolide. 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 en 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 ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

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

Tableau 7 Directives posologiques pour Linezolid Injection

| 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 IV toutes les 12 h | de 14 à 28 |
| Pneumonie nosocomiale | 600 mg IV 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 | 600 mg IV toutes les 12 h | de 10 à 14 |
| b) infections du pied diabétique sans menace d'amputation ni ostéomyélite | 600 mg IV toutes les 12 h | de 14 à 28 |
| Pneumonie extra-hospitalière, y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie | 600 mg IV toutes les 12 h | de 10 à 14 |

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

En cas d'infection à SARM, Linezolid Injection 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 clinique du patient.

Aucun réglage de la dose n'est nécessaire lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale. Les patients dont le traitement est instauré par Linezolid Injection peuvent passer aux comprimés ou à la suspension orale de linézolide lorsque le médecin juge qu'une telle démarche est indiquée sur le plan clinique.

Linezolid Injection peut être administré avec ou sans aliments.

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.

Administration

Intraveineuse

Linezolid Injection doit être administré en perfusion intraveineuse au cours d'une période de 30 à 120 minutes. **Ne pas utiliser ce sac pour perfusion intraveineuse dans des raccords en série.** Ne pas introduire d'additifs dans cette solution. Si Linezolid Injection doit être administré en même temps qu'un autre médicament, chaque médicament doit être administré séparément selon la posologie et la voie d'administration recommandées.

Si le même circuit de perfusion est utilisé pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments, le circuit doit être rincé avant et après la perfusion de Linezolid Injection à l'aide d'une solution pour perfusion compatible avec Linezolid Injection et avec tout autre médicament administré par ce circuit commun (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Solutions intraveineuses compatibles).

Linezolid Injection

Linezolid Injection se présente en solution stérile isotonique prête à l'emploi pour perfusion intraveineuse. Comme avec tout autre produit parentéral, il faut inspecter visuellement les solutions intraveineuses avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent, pour en vérifier la clarté et déceler la présence de particules, d'un précipité ou de fuites. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité ou une fuite ne doivent pas être utilisées.

Linezolid Injection a parfois une couleur jaune pouvant s'intensifier au fil du temps; cela ne nuit pas à son efficacité. Jeter toute portion inutilisée.

Solutions intraveineuses compatibles :

Dextrose pour injection à 5 %, USP

Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP

Soluté lactate de Ringer, USP

Compatibilité : Des incompatibilités physiques sont survenues lorsqu'on a associé la solution injectable de linézolide aux médicaments suivants durant une administration simulée au moyen d'une tubulure en Y : amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, iséthionate de pentamidine, lactobionate d'érythromycine, phénytoïne sodique et triméthoprimesulfaméthoxazole. De plus, des incompatibilités chimiques sont survenues lorsqu'on a associé l'injection de linézolide à la ceftriaxone sodique.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

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 trois heures commençant trois 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 d'un complexe d'initiation 70S, qui est une composante 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} (mcg/mL) | C _{min} (mcg/mL) | T _{max} (h) | ASC* (mcg • 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 IV 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-∞}; pour des doses multiples = ASC_{0-τ}

⁺ 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 mcg/mL, respectivement, et les concentrations maximales moyennes correspondantes (C_{max}), de 11,0 et de 21,2 mcg/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 mcg/mL) établies pour les microorganismes ciblés.

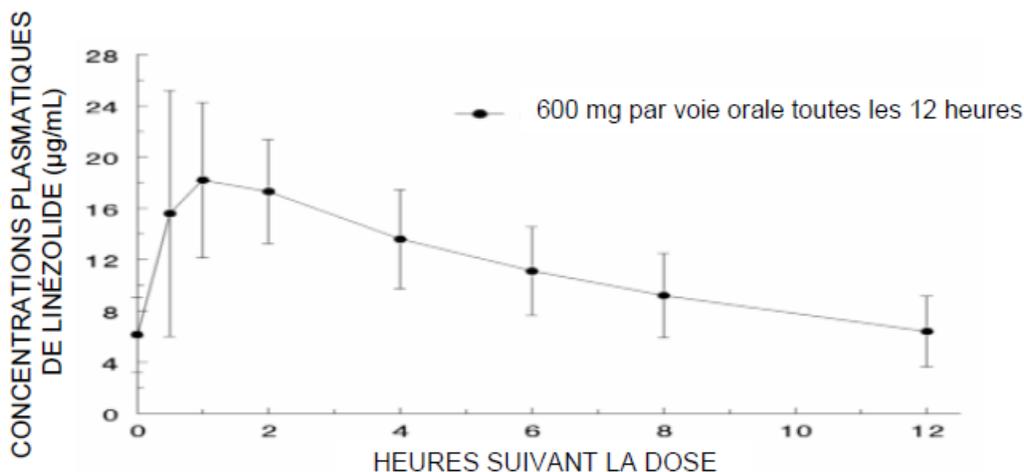


Figure 1 Concentrations plasmatiques de linézolide à l'état d'équilibre après l'administration orale de 600 mg (comprimés) toutes les 12 heures à des adultes (moyenne ± écart-type, n = 16)

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 un à deux 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 réglage 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 deux métabolites inactifs à cycle ouvert portant une fonction acide carboxylique : un acide amino-éthoxy-acétique (métabolite A) et un métabolite hydroxy-éthylglycine (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

Pédiatrie : Il existe actuellement peu de données sur la pharmacocinétique du linézolide après l'administration de doses multiples à des patients pédiatriques 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 une semaine à < 12 ans), la clairance du linézolide (selon le poids corporel en kg) était plus grande chez les patients pédiatriques que chez les adultes, mais diminuait avec l'âge.

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

Chez les nouveau-nés allant jusqu'à une 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 huit heures à des nouveau-nés, l'exposition

systemique 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 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.

Gériatrie : La pharmacocinétique du linézolide n'est pas modifiée de façon significative chez les personnes âgées (65 ans ou plus). 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 que chez les hommes. 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 deux 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 deux 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 deux 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 deux 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 trois heures ayant débuté trois 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-∞} , mcg• 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 , mcg• 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 , mcg •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 |

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les sacs pour perfusion intraveineuse Linezolid Injection à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Protéger du gel. Laisser les sacs pour perfusion dans leur suremballage jusqu'au moment de leur emploi. Linezolid Injection a parfois une couleur jaune pouvant s'intensifier au fil du temps; ceci ne nuit pas à son efficacité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Linezolid Injection est offert en sacs pour perfusion en plastique souple à usage unique prêts à l'emploi dans une suremballage en aluminium laminée. Les sacs pour perfusion et les orifices sont exempts de PVC et de latex. Les sacs pour perfusion sont offerts dans le format suivant : sac de 300 mL (600 mg de linézolide).

Linezolid Injection se présente en solution stérile isotonique prête à l'emploi pour perfusion intraveineuse.

Chaque mL contient : linézolide 2 mg, monohydrate de dextrose (USP) 50,24 mg, citrate de sodium dihydrate (USP) 1,64 mg, acide citrique anhydre (USP) 0,85 mg; acide chlorhydrique (USP) pour l'ajustement du pH, hydroxyde de sodium (USP) pour l'ajustement du pH, eau pour injection (USP) en quantité nécessaire.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

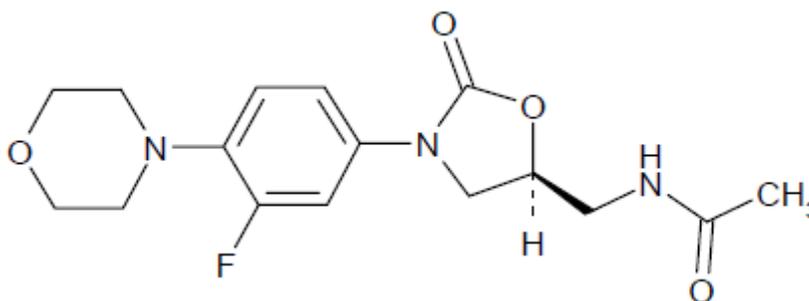
Nom propre : linézolide

Nom chimique : (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4-morpholinyl) phényle]-2-oxo-5-oxazolidinyl]méthyl]-acétamide

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

Masse moléculaire : 337,35 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité : Soluble dans chloroforme, peu soluble dans méthanol

Valeurs pKa et pH : pKa 1,8

Point de fusion : 177,0 °C à 182,0 °C

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 |
|--|---|--|--|
| 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 »])

| No 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 IV ou orale – 600 mg, 2 f.p.j. durant 7 à 28 jours consécutifs | 241 | 63 (30-86) | 71/29 |
| | | Ampicilline/sulbactam par voie IV (de 1,5 à 3 g, 4 f.p.j.) ou amoxicilline/clavulanate par voie IV (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 IV 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 IV (de 1 à 2 g toutes 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 | 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 |

| Paramètres | Population | Évaluation | Linézolide N = 241 n (%)* | Agent de comparaison N = 120 n (%)* | IC à 95 % [§] | |
|--------------|------------|--------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------|------------|
| traitement]) | | 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 évaluable 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>Staphylococcus 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 gastro-intestinaux 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. Linezolid Injection 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 mcg/mL) | | | Diffusion en gélose (Diamètres de zone en mm) | | |
| | S | I | R | S | I | R |
| Genre <i>Enterococcus</i> | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 23 | 21-22 | ≤ 20 |
| Genre <i>Staphylococcus</i> ^a | ≤ 4 | --- | --- | ≥ 21 | --- | --- |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a | ≤ 2 ^b | --- | --- | ≥ 21 ^c | --- | --- |
| Genre <i>Streptococcus</i> , 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 mcg 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 mcg/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 mutagénicité *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 gastro-intestinaux

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 male 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 minime 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 – 5^e édition. Approved Standard NCCLS Document M7-A5, Vol. 20, no 2, NCCLS, Wayne, PA, janvier 2000.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – 7^e édition. Approved Standard NCCLS Document M2-A7, Vol. 20, no 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 2000.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Tenth Informational Supplement. Approved NCCLS Document M100-S10, Vol. 20, no 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 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 (PNU-100766) 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. Pfizer Canada Inc., Monographie de Produit, ZYVOXAM, No de contrôle de la présentation : 211843, Date de révision : 9 février, 2018

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **Linezolid Injection** **Solution injectable de linézolide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser Linezolid Injection et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Linezolid Injection sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Linezolid Injection?

Linezolid Injection est un antibiotique. Il est utilisé pour traiter les infections bactériennes graves suivantes chez les adultes :

- infections de l'abdomen;
- infections de la peau;
- infections du système où passe l'urine avant de sortir du corps (infections des voies urinaires);
- infections des poumons (pneumonie).

Les antibiotiques comme Linezolid Injection sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre Linezolid Injection en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou excessive de Linezolid Injection peut provoquer le développement de bactéries qui ne seront pas détruites par Linezolid Injection (résistance). Cela signifie que Linezolid Injection pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Comment Linezolid Injection agit-il?

Linezolid Injection est un antibiotique de la classe des oxazolidinones. Il agit en arrêtant la multiplication des bactéries qui causent votre infection.

Quels sont les ingrédients de Linezolid Injection?

Ingrédient médicamenteux : linézolide

Ingrédients non médicamenteux : Acide citrique anhydre (USP), citrate de sodium dihydrate (USP), monohydrate de dextrose (USP), acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH (USP), hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH (USP) et eau pour injection (USP).

Sous quelles formes se présente Linezolid Injection?

Injection : 2 mg/mL

N'utilisez pas Linezolid Injection :

- Si vous êtes allergique au linézolide ou à l'un des autres ingrédients de Linezolid

Injection (voir Quels sont les ingrédients de Linezolid Injection?).

- Si vous faites de l'hypertension (haute pression) et que celle-ci n'est pas maîtrisée.
- Si vous avez un phéochromocytome (tumeur de la petite structure située au-dessus de chacun des reins [les glandes surrénales]).
- Si souffrez de thyrotoxicose (glande thyroïde trop active).
- Si vous êtes atteint d'un syndrome carcinoïde (état causé par des tumeurs du système hormonal qui se manifeste par de la diarrhée, une rougeur de la peau, un rythme cardiaque rapide et une respiration sifflante).
- Si vous avez pris certains agents contre l'humeur triste (dépression), comme l'isocarboxazide, la phénelzine et la tranlycypromine, ou des médicaments contre la maladie de Parkinson, comme la sélégiline ou la rasagiline, au cours des 14 derniers jours.
- Si vous prenez des remèdes contre le rhume ou la grippe, ou des décongestionnants contenant de la pseudoéphédrine ou de la phénylpropanolamine*.
- Si vous prenez de l'épinéphrine, un médicament pour le traitement des réactions allergiques graves,
- Si vous prenez tout autre médicament qui fait monter la pression sanguine, comme la norépinéphrine, la dopamine et la dobutamine.
- Si vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline, ou des médicaments appelés inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comme la desvenlafaxine, la duloxétine et la venlafaxine. Tous ces médicaments peuvent être utilisés dans le traitement de l'humeur triste (dépression).
- Si vous prenez des antidépresseurs tricycliques (des médicaments contre l'humeur triste), comme l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, la doxépine, l'imipramine et la norpryptiline.
- Si vous prenez des médicaments contre la migraine, comme l'almotriptan, l'élétriptan, le frovatriptan, le naratriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan.
- Si vous prenez de la mépéridine, un médicament contre la douleur.
- Si vous prenez du buspirone, un médicament contre l'anxiété.

* La phénylpropanolamine n'est plus commercialisée au Canada.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Linezolid Injection. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de tension artérielle élevée (haute pression);
- vous avez pris un médicament contre l'humeur triste (dépression) au cours des 2 dernières semaines (des 14 derniers jours);
- vous avez des antécédents d'anémie (peu de globules rouges dans le sang), de thrombocytopénie (peu de cellules du sang qui aident le sang à coaguler [plaquettes]), de neutropénie (peu de globules blancs) ou de tout autre trouble lié au sang;
- vous avez des antécédents de troubles hémorragiques;
- vous avez des antécédents de crises d'épilepsie ou de convulsions;

- vous êtes diabétique. Vous devrez surveiller votre taux de sucre de près;
- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- vous allaitez.

Autres mises en garde :

Lorsque vous recevez Linezolid Injection :

- Suivez les instructions de votre médecin à la lettre.
- N'arrêtez pas de prendre votre médicament tant que votre médecin ne vous l'a pas indiqué, même si vous vous sentez mieux. Linezolid Injection n'est normalement pas utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Si vous avez une diarrhée grave durant votre traitement par Linezolid Injection ou dans les deux mois suivant ce traitement, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé (voir Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Linezolid Injection? ci-dessous).
- Ne prenez aucun médicament contre la diarrhée sans d'abord en avoir discuté avec votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris: médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Linezolid Injection :

- Tous les médicaments mentionnés à la section « N'utilisez pas Linezolid Injection » ci-dessus. Beaucoup d'autres médicaments peuvent interagir avec Linezolid Injection. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne figurent pas dans cette liste.
- La tyramine, une substance naturellement présente dans certains aliments marinés, fumés ou fermentés, comme les fromages vieillis ou le vin rouge. Cette interaction peut causer une augmentation brusque de la tension artérielle. Si vous avez un mal de tête pulsatif après avoir mangé ou bu, avertissez votre professionnel de la santé. Pour ne pas subir ces problèmes, demandez-lui une liste des aliments riches en tyramine à éviter pendant votre traitement par Linezolid Injection.

Comment prendre Linezolid Injection?

Votre professionnel de la santé vous administrera Linezolid Injection par perfusion intraveineuse (administration au goutte-à-goutte par une aiguille dans une grosse veine) sur une période de 30 à 120 minutes.

Dose habituelle : adultes (18 ans et plus)

600 mg, 2 fois par jour (toutes les 12 heures), pendant 10 à 28 jours

Votre professionnel de la santé vous indiquera pendant combien de temps vous devrez recevoir Linezolid Injection (solution injectable).

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Linezolid Injection, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Linezolid Injection?

Lorsque vous prenez Linezolid Injection, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Mal de tête
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Étourdissements
- Modification du goût
- Infections fongiques
 - taches blanches dans la bouche (muguet)
 - chez la femme, infection vaginale à levure qui se manifeste par une démangeaison et une irritation du vagin, de la douleur ou une sensation de brûlure au moment d'uriner et des écoulements vaginaux
- Coloration anormale de la langue
- Fièvre
- Insomnie
- Constipation
- Éruption cutanée
- Sécheresse de la bouche
- Mal de ventre
- Augmentation de la soif
- Taux élevé de sucre dans le sang (vue brouillée, soif inhabituelle, nécessité d'uriner plus souvent et en plus grande quantité, odeur fruitée de l'haleine, respiration rapide)
- Faible taux de sucre dans le sang (étourdissements, maux de tête, somnolence, faiblesse, tremblements, battements de cœur rapides, confusion, faim ou transpiration)
- Tintement d'oreilles
- Hypertension (surveillez votre tension artérielle de près)

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|--------------|---|
| Symptôme / effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT Problèmes sanguins (diminution du nombre de cellules sanguines): saignement ou formation de bleus inhabituels, grande fatigue ou faiblesse, essoufflement, fièvre et frissons, mal de gorge | | √ | |
| Trouble visuels: vision brouillée, modification de la vision des couleurs ou perte de la vue | | √ | |
| Engourdissements, picotements ou sensation de brûlure | | √ | |
| Signes de la présence d'une trop grande quantité d'acide lactique dans le sang (acidose lactique): grande fatigue ou faiblesse, nausées intenses accompagnées ou non de vomissements, maux de ventre, respiration rapide, battements de cœur rapides, battements de cœur qui semblent anormaux, douleurs ou crampes musculaires | | | √ |
| Réactions allergiques: éruption cutanée, urticaire; démangeaisons; peau rouge, enflée, qui porte des cloques ou qui pèle, avec ou sans fièvre; respiration sifflante; serrement dans la poitrine ou dans la gorge; difficultés à respirer; enflure de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | | √ |
| Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation à l'intestin): diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale | | | √ |
| Syndrome sérotoninergique (apparaît dans les quelques heures qui suivent la prise d'un nouveau médicament ou l'augmentation de la dose d'un | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---------------------|--|
| Symptôme / effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| médicament que vous prenez déjà) : maux de tête intenses, agitation, fièvre, battements de coeur rapides, rougeur de la peau, convulsions, tremblements, transpiration abondante, difficulté à garder son équilibre, difficulté à réfléchir clairement, gros maux de ventre et vomissements, diarrhée grave | | | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez un professionnel de la santé.

| |
|--|
| <p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou • Téléphonant sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p> |
|--|

Conservation :

Votre professionnel de la santé conservera le produit dans les conditions appropriées. Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Linezolid Injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

On peut trouver la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le :

- [site Web de Santé Canada](#)
- en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc.au : 1-800-361-3062

- par une demande écrite à l'adresse suivante : 145, Jules-Léger Boucherville, (QC), Canada J4B 7K8
- ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 16 Mai 2018