

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr SANDOZ LINEZOLID**

Linézolide

Comprimés, 600 mg, voie orale

Agent antibactérien

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, Québec  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
25 août, 2014

Date de révision :  
16 septembre, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285673

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2023-03
7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique / Fonction hépatique / Fonction rénale	2023-03
7 Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire	2024-03
7 Mises en garde et précautions, Appareil locomoteur	2024-03

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	15
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>24</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.4	Interactions médicament-médicament .....	24
9.5	Interactions médicament-aliment .....	26
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	26
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	26
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>26</b>
10.1	Mode d'action.....	26
10.3	Pharmacocinétique .....	27
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>32</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>33</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>33</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>33</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
14.2	Résultats de l'étude .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	37
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>38</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>42</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>46</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>47</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Sandoz Linezolid (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 : Sandoz Linezolid n'est pas indiqué pour le traitement des infections causées par des microorganismes à Gram négatif. Si on isole un agent pathogène à Gram négatif ou que l'on en soupçonne la présence, il importe d'instaurer immédiatement un traitement ciblant ce type d'agent ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

- infections intra-abdominales, infections de la peau et des annexes cutanées et infections des voies urinaires (y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie) ([voir 14 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 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 Sandoz Linezolid et des autres antibactériens, il faut recourir à Sandoz Linezolid 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.

### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Bien qu'une surveillance particulière soit recommandée, on n'a pas observé de différences globales quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients et des patients plus jeunes.

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

Les comprimés Sandoz Linezolid (linézolide) sont contre-indiqués chez les patients qui ont une hypersensibilité connue au linézolide ou à tout autre ingrédient du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

Le linézolide est contre-indiqué chez les 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* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Interactions éventuelles entraînant une élévation de la tension artérielle**

Le linézolide est contre-indiqué dans les cas suivants, à moins que les patients en question ne fassent l'objet d'une surveillance visant à déceler toute élévation éventuelle de la tension artérielle :

- hypertension non maîtrisée;
- phéochromocytome;
- 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).

### **Syndrome sérotoninergique possible**

Le linézolide est contre-indiqué chez les patients qui sont atteints de à moins que ces patients ne fassent l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler tout signe ou symptôme évocateur d'un syndrome sérotoninergique :

- syndrome carcinoïde

et/ou qui prennent un des médicaments suivants :

- inhibiteur du recaptage de la sérotonine;
- antidépresseur tricyclique;
- agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans);
- buspirone;
- ou opioïde, y compris mépéridine.

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

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

S'il est cliniquement justifié de le faire, on peut instaurer un traitement empirique par Sandoz Linezolid 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 Sandoz Linezolid à titre externe.

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale courent un risque accru de thrombocytopénie. Chez ces patients, il faut soupeser les bienfaits du traitement par Sandoz Linezolid et les risques possibles de la thrombocytopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Dépression médullaire](#)).

### **4.2 Posologie recommandée et modification posologique**

La posologie recommandée des comprimés de Sandoz Linezolid dans le traitement des infections chez les adultes est décrite au tableau 1. Les doses du linézolide sont administrées toutes les 12 heures.

**Tableau 1 - Directives posologiques pour Sandoz Linezolid**

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

\* Due aux agents pathogènes désignés (voir [1 INDICATIONS](#))

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

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 linézolide en injection intraveineuse peuvent passer aux comprimés ou à la suspension orale linézolide lorsque le médecin juge qu'une telle démarche est indiquée sur le plan clinique.

### 4.3 Administration

Les comprimés de Sandoz Linezolid peuvent être pris avec ou sans aliments, sans égard aux repas.

#### 4.5 Dose omise

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.

### 5 SURDOSAGE

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

Communiquez avec le centre antipoison de votre région pour obtenir de l'information sur le traitement des cas présumés de surdosage.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 600 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène-glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Les comprimés Sandoz Linezolid, sont disponibles en dosés à 600 mg (sont de couleur blancs à blanc cassé, de formes ovales, pelliculés et portent l'impression « LZ600 » sur un côté et plaine de l'autre côté. Les comprimés Sandoz Linezolid sont présentés en bouteilles de 20 comprimés.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

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

L'emploi des comprimés de 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 Sandoz Linezolid (*voir [9.5 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 [9.4 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 1 INDICATIONS](#)).

### **Syndrome sérotoninergique**

On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques. Étant donné qu'il existe peu de données sur l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques (comme les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques et les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> 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 2 CONTRE-INDICATIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Système endocrinien et 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.

### **Appareil digestif**

#### **Maladie associée à *Clostridioides difficile***

Des cas de maladies associées à *Clostridioides difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris 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 *Clostridioides difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridioides difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridioides difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## **Système sanguin et lymphatique**

### **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. Une thrombocytopenie pourrait être plus susceptible de se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, dialysés ou non, et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. 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.

### **Fonction hépatique**

Une thrombocytopénie pourrait être plus susceptible de se produire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Dépression médullaire).

### Surveillance et tests de laboratoire

On doit obtenir au moins toutes les semaines un hémogramme chez les patients qui prennent du linézolide, particulièrement ceux qui :

- prennent du linézolide pendant plus de 2 semaines,
- sont exposés à un risque accru d'hémorragie,
- présentent déjà une dépression médullaire,
- 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,
- sont atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère et ceux qui
- reçoivent ou ont déjà reçu une antibiothérapie contre une infection chronique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Dépression médullaire](#)).

Le taux de sodium sérique doit être évalué à intervalles réguliers chez :

- les personnes âgées;
- les patients sous diurétiques;
- les autres patients exposés à un risque d'hyponatrémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Envisager une surveillance régulière du taux de créatine kinase (CK) chez les patients :

- qui sont exposés à un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse;
- qui reçoivent ou qui ont récemment reçu d'autres médicaments réputés pour être associés à la survenue d'une myopathie ou d'une rhabdomyolyse;
- qui présentent des signes ou symptômes de rhabdomyolyse, notamment des douleurs ou de la faiblesse musculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur)

### Appareil locomoteur

Des cas de rhabdomyolyse associée à une élévation du taux de créatine kinase (CK) ont été signalés avec l'emploi du linézolide. Dans certains de ces cas, la rhabdomyolyse a entraîné des lésions rénales aiguës. Si l'on remarque des signes ou symptômes de rhabdomyolyse, tels que des douleurs ou de la faiblesse musculaires ou des urines foncées, il faut mettre fin au traitement par le linézolide et amorcer le traitement approprié.

### Système nerveux

On a signalé des cas de neuropathie périphérique chez des patients traités par 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.

### **Fonction visuelle**

On a signalé des cas de neuropathie optique chez des patients traités par 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 linézolide pendant moins de 28 jours.

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

### **Fonction rénale**

Des cas d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD) ont été observés chez certains patients traités par le linézolide. Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de sodium sérique chez les personnes âgées, les patients qui prennent des diurétiques et les autres patients à risque d'hyponatrémie.

Une thrombocytopénie pourrait être plus susceptible de se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, dialysés ou non (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Dépression médullaire).

### **Sensibilité/résistance**

Prescrire Sandoz Linezolid 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.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

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

### 7.1.2 Allaitement

Comme le linézolide est excrété dans le lait maternel humain, on doit user de prudence lorsqu'on administre linézolide à des femmes qui allaitent. Il faut aviser les femmes qui allaitent de surveiller la présence de diarrhée ou de vomissements chez un nourrisson allaité.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)). Par conséquent, jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, l'emploi du linézolide dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

### 7.1.4 Personnes âgées

Il est recommandé d'évaluer le taux de sodium sérique à intervalles réguliers chez les personnes âgées et chez les patients exposés à un risque accru d'hyponatrémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction Rénal](#)).

Des 2046 patients traités par 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.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de linézolide a été évaluée chez 2046 patients adultes inscrits à 7 essais cliniques de phase III comparant le linézolide à des traitements de référence pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 28 jours. Au cours de ces études, 85 % des effets indésirables signalés avec 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.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

### Essais cliniques de phase III :

Le tableau 3 présente les taux d'effets indésirables liés au médicament signalés avec chaque dose du linézolide chez au moins 1 % des patients adultes dans le cadre des essais cliniques.

**Tableau 3 - Fréquence des effets indésirables liés au médicament survenant chez > 1 % des patients adultes traités par linézolide lors d'essais cliniques comparant le linézolide à d'autres agents**

Effet indésirable	Infections non compliquées de la peau et des annexes		Ensemble des autres indications	
	Linézolide à 400 mg par voie orale toutes les 12 h (n = 548)	Agent de comparaison (n = 537)	Linézolide à 600 mg toutes les 12 h (n = 1498)	Ensemble des autres agents de comparaison (n = 1464)
Pourcentage de patients ayant présenté au moins 1 effet indésirable lié au médicament	25,4	19,6	20,4	14,3
Pourcentage des patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament <sup>+</sup>	3,5	2,4	2,1	1,7

Effet indésirable	Infections non compliquées de la peau et des annexes		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)
Diarrhée	5,3	4,8	4	2,7
Nausées	3,5	3,5	3,3	1,8
Céphalées	2,7	2,2	1,9	1
Altération du goût	1,8	2	0,9	0,2
Candidose vaginale	1,6	1,3	1	0,4
Infection fongique	1,5	0,2	0,1	< 0,1
Résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique	0,4	0	1,3	0,5
Vomissements	0,9	0,4	1,2	0,4
Coloration anormale de la langue	1,1	0	0,2	0
Étourdissements	1,1	1,5	0,4	0,3
Candidose buccale	0,4	0	1,1	0,4

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

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

### 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 % (0,3 à 10,0 % selon les études) avec linézolide et de 1,5 % (0,4 à 7,0 % selon les études) 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 2 semaines de traitement). Chez la plupart des patients, la numération plaquettaire est revenue aux valeurs normales ou initiales durant la période de suivi. La thrombocytopénie n'était accompagnée d'aucun effet indésirable connexe lors de ces essais. Des saignements ont été signalés chez des patients thrombocytopéniques recevant linézolide dans le cadre d'un programme à des fins humanitaires; on ne peut déterminer le rôle du linézolide sur ce plan (*voir [7 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 linézolide et les agents de comparaison. La plupart de ces variations n'étaient pas significatives sur le plan clinique, n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement et étaient réversibles. Les pourcentages de patients ayant obtenu au moins une anomalie marquée dans un résultat d'épreuve hématologique ou biologique sont présentés aux tableaux 4 et 5.

**Tableau 4 - Pourcentage de patients adultes qui ont obtenu au moins une anomalie marquée dans un résultat d'épreuve hématologique\* lors d'essais cliniques ayant comparé 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 <sup>9</sup> /L)	0,7	0,8	3,0	1,8
Numération leucocytaire (x 10 <sup>9</sup> /L)	0,2	0,6	2,2	1,3
Neutrophiles (x 10 <sup>6</sup> /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 5 - Pourcentage de patients adultes qui ont obtenu au moins une anomalie marquée dans un résultat d'épreuve biologique\* lors d'essais cliniques ayant comparé**

### linézolide à des agents de référence

Épreuve de laboratoire	Infections non compliquées de la peau et des annexes		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
PAL (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	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

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase; LDH = lactate déshydrogénase; PAL = phosphatase alcaline

\* > 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.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

#### Appareil ou système

Métabolisme et nutrition	Taux élevé d'amylase, hyperglycémie, hyponatrémie, taux élevés de lipase, de créatine phosphokinase sérique, d'ASAT et d'ALAT
Sens	Vision trouble, acouphène
Appareil locomoteur	Aucun
Sang et lymphes	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 linézolide et dont la fréquence était inférieure à 0,1 % comprenaient les suivants : hypertension, insuffisance rénale, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, pancréatite, thrombocytopenie, accès ischémiques transitoires et vomissements.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 [14 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 sévères et, hormis la diarrhée (0,8 %), chacun de ces effets indésirables sévères n'a été signalé que chez un seul patient.

**Tableau 6 - Fréquence des effets indésirables liés au médicament et signalés en cours d'étude chez  $\geq 1$  % 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 »])**

	Groupe de traitement	
	Linézolide	Agent de

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

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

<sup>+</sup> Tous les pourcentages se fondent sur le nombre de patients inclus dans l'analyse selon l'intention de traiter.

Lors de l'étude 113, 7 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.

Le tableau 7 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 7 - 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)

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 (%)
Numération leucocytaire	2/26 (7,7)	1/12 (8,3)
Numération plaquettaire	9/43 (20,9)	3/16 (18,8)

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

Le tableau 8 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 8 - Fréquence des valeurs anormales obtenues lors d'épreuves biologiques choisies réalisées à la fin du traitement (Étude 113 : emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])**

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

**Abréviations :** ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase

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

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

#### Appareil ou système

Métabolisme et nutrition	Anomalies de la cicatrisation, hypoglycémie, hypokaliémie, élévation du taux de LDH
Sens	Altération du goût
Appareil locomoteur	Aucun

Sang et 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

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

\* 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#)).

Des cas d'acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)), de convulsions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)), d'œdème angioneurotique et d'anaphylaxie ont été signalés.

Des cas d'hypoglycémie, dont certains accompagnés d'épisodes symptomatiques, ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Des cas de troubles cutanés bulleux, y compris des réactions cutanées sévères telles que l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, le syndrome de Stevens-Johnson et une vascularite d'hypersensibilité 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, y compris des antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les opioïdes ([voir 7 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 à 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.

Des cas d'hyponatrémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD) ont été observés chez des patients traités par le linézolide ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction Rénal](#)).

Les cas de thrombocytopénie ont été plus nombreux chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou de cirrhose (classe C de Child-Pugh; [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Dépression médullaire](#)).

Des cas de rhabdomyolyse associée à une élévation du taux de créatine kinase (CK), et qui a parfois causé des lésions rénales aiguës, ont été signalés chez des patients traités par le linézolide ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

Le linézolide est contre-indiqué chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase-A ou de la monoamine-oxydase-B (pendant le traitement ou dans les deux semaines qui suivent la prise d'un tel médicament);
- Agents sympathomimétiques à action directe ou indirecte (p. ex., pseudoéphédrine, phénylpropanolamine);
- Agents vasopresseurs (p. ex., épinéphrine, norépinéphrine);
- Agents dopaminergiques (p. ex., dopamine, dobutamine);
- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine;
- Antidépresseurs tricycliques;
- Agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans);
- buspirone;
- Opioïdes, y compris mépéridine.

(Voir [2 CONTRAINDICATIONS](#))

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

**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 du 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.

### 9.4 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), et son utilisation est contre-indiquée durant la prise d'autres inhibiteurs de la MAO-A ou de la MAO-B (comme la phénelzine ou l'isocarboxazide). Il risque donc d'interagir avec des agents

adrénergiques et sérotoninergiques. Des études menées auprès de volontaires en bonne santé ont évalué l'effet du linézolide sur les réactions pharmacodynamiques à la tyramine, aux amines sympathomimétiques et au dextrométhorphan (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Agents adrénérgiques :** Une réponse vasopressive significative a été observée chez des adultes sains recevant du linézolide et des doses 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 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 [2 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 du linézolide à l'état d'équilibre (600 mg toutes les 12 h pendant 3 jours) à deux doses de PPA (25 mg) ou de PSE (60 mg) administrées à 4 heures d'intervalle. Aucun de ces traitements n'a eu d'effet sur la fréquence cardiaque. Les deux traitements d'association ont provoqué une élévation de la tension artérielle. Celle-ci a atteint des valeurs maximales de 2 à 3 heures après l'administration de la deuxième dose de PPA ou de PSE et est revenue aux valeurs initiales de 2 à 3 heures plus tard.

**Agents sérotoninergiques :** Une étude visant à évaluer l'éventuelle interaction du linézolide avec un inhibiteur du recaptage de la sérotonine (le dextrométhorphan) a été menée auprès de volontaires en bonne santé. On n'a trouvé aucune différence significative quant aux mesures pharmacodynamiques de température, à la substitution de codes, à la sédation évaluée par une infirmière, à la tension artérielle ou au pouls lorsque les patients recevaient du dextrométhorphan avec ou sans linézolide. Les effets d'autres inhibiteurs du recaptage de la sérotonine n'ont pas été étudiés.

On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante du linézolide et d'agents sérotoninergiques (comme les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques et les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine). Étant donné qu'il existe peu de données sur l'administration concomitante du 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **Antibiotiques :**

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

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

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 [7 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.

#### **9.5 Interactions médicament-aliment**

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

#### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

#### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

### **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **10.1 Mode d'action**

Le linézolide est une molécule de synthèse appartenant à une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, qui est dotée d'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<sub>r</sub>) 23S de la sous-unité 50S bactérienne et empêche la formation du complexe d'initiation 70S, qui est essentielle au processus de traduction de l'ARN<sub>m</sub> 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<sub>r</sub> 23S, et survient à une fréquence de  $1 \times 10^{-9}$  à  $1 \times 10^{-11}$ .

### 10.3 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 9. Les concentrations plasmatiques du linézolide à l'état d'équilibre après l'administration orale de 600 mg toutes les 12 heures sont illustrées à la figure 1.

**Tableau 9 - Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) du linézolide chez les adultes**

Dose de linézolide	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	ASC* (mcg • h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)
<b>Comprimés à 400</b> dose unique <sup>†</sup>	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)
<b>Comprimés à 600</b> dose unique <sup>†</sup>	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	5,40 (2,06)
<b>Injection i.v. de 600</b> 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)
<b>Suspension orale à 600 mg</b> 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<sub>0-∞</sub> pour des doses multiples = ASC<sub>0-τ</sub>

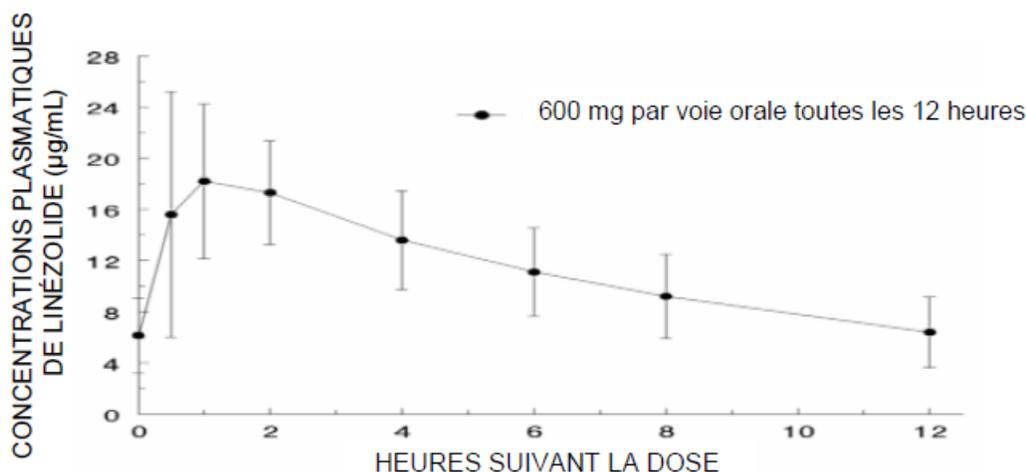
<sup>†</sup> Données normalisées à partir d'une dose de 375 mg

<sup>‡</sup> Données normalisées à partir d'une dose de 625 mg

C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; C<sub>min</sub> = concentration plasmatique minimale; T<sub>max</sub> = temps correspondant à la C<sub>max</sub>; ASC = aire sous la courbe concentration-temps; t<sub>1/2</sub> = 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<sub>90</sub> 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  $\pm$  écart-type, n = 16)

### Absorption

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

### **Métabolisme**

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

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

### **Élimination**

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

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants** : Il existe actuellement peu de données sur la pharmacocinétique du linézolide après l'administration de doses multiples à des enfants de tous âges. On ne possède pas suffisamment de données sur l'innocuité et l'efficacité du linézolide chez les enfants et

les adolescents (< 18 ans). Il faudra effectuer d'autres études pour énoncer des recommandations posologiques sûres et efficaces.

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

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

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

Chez les adolescents (de  $\geq 12$  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.

- **Personnes âgées** : 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. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes, ce qui s'explique en partie par les différences de poids corporel. Après l'administration d'une dose de 600 mg, la clairance moyenne orale est d'environ 38 % plus faible chez les femmes que chez les hommes. Cependant, il n'y a pas de différence significative de la constante apparente moyenne de la vitesse d'élimination ou de la demi-vie entre les 2 sexes. Ainsi, on ne s'attend pas à ce que l'exposition au médicament chez les femmes augmente considérablement au-delà des valeurs qu'on sait bien tolérées. C'est pourquoi un réglage de la dose en fonction du sexe n'est pas requis.
- **Origine ethnique** : 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 sévère n'a pas été évaluée. Des rapports publiés font état d'une réduction de la clairance du linézolide et d'un risque accru de thrombocytopenie chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Insuffisance rénale** : Lors d'une étude portant sur le devenir d'une dose unique en présence d'une atteinte des reins, la pharmacocinétique de la molécule mère (le linézolide) n'est pas modifiée peu importe le degré de l'insuffisance rénale, si ce n'est que la clairance rénale du linézolide a été significativement réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cependant, les 2 principaux métabolites primaires du linézolide peuvent s'accumuler chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'accumulation étant proportionnelle à la gravité du dysfonctionnement rénal (voir le tableau 10). La signification clinique de l'accumulation de ces 2 métabolites n'a pas été déterminée en présence d'insuffisance rénale sévère. Étant donné que des concentrations plasmatiques similaires de linézolide sont atteintes indépendamment de la fonction rénale, on ne recommande aucun réglage de la dose en présence d'insuffisance rénale. Mais vu l'absence d'information sur la signification clinique de l'accumulation des principaux métabolites, la décision d'administrer du linézolide aux patients atteints d'insuffisance rénale doit être prise à la lumière des risques associés à l'accumulation de ces métabolites. Le linézolide et ses 2 métabolites sont éliminés par la dialyse. Nous ne disposons d'aucune information sur l'effet de la dialyse péritonéale sur la pharmacocinétique du linézolide. Environ 30 % d'une dose ont été éliminés en une séance de dialyse de 3 heures ayant débuté 3 heures après l'administration de la dose de linézolide. Le linézolide doit donc être administré après l'hémodialyse.

**Tableau 10 - 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 sévère $10 < CL_{cr} < 30$ mL/min	Patients dialysés	
				Entre les séances de dialyse	Pendant la dialyse
<b>Linézolide</b>					

Paramètre	Sujets en bonne santé $CL_{cr} > 80$ mL/min	Insuffisance rénale modérée $30 < CL_{cr} < 80$ mL/min	Insuffisance rénale sévère $10 < CL_{cr} < 30$ mL/min	Patients dialysés	
				Entre les séances de dialyse	Pendant la dialyse
$ASC_{0-\infty}$ , 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)
<b>Métabolite A</b>					
$ASC_{0-48}$ , 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
<b>Métabolite B</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

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés Sandoz Linezolid à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

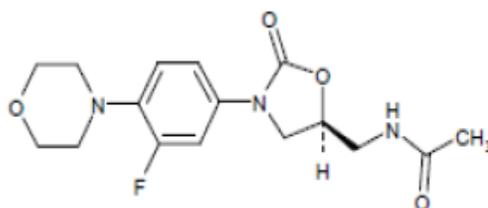
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : linézolide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{20}FN_3O_4$ , 337.35 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Une poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité : Légèrement soluble dans l'éthanol, l'acétate d'éthyle et l'eau

Valeurs pKa et pH : pKa 1,8; pH 8,86 (1%) suspension, 7,90 (2%) suspension

Point de fusion : 177,0°C à 182,0°C

### 14 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 [1 INDICATIONS](#). 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.

#### 14.1 Études cliniques, par indication

##### 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 11) :

**Tableau 11 - Taux de guérison clinique lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement chez les patients présentant des infections à EFRV (données regroupées pour les cas d'EFRV)\***

Source d'infection	Population en intention de traiter n/N (%)	Population évaluable sur le plan clinique n/N (%)	Population évaluable sur le plan microbiologique n/N (%)
Infection intra-abdominale	31/34 (91,2)	30/32 (93,8)	30/32 (93,8)
Péritonite <sup>@</sup>	13/15 (86,7)	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)
Infection abdominale <sup>@+</sup>	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 <sup>++</sup>	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**

**Tableau 12 - Résumé des données démographiques et du protocole de l'étude 113 (emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])**

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

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

**Tableau 13 - 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 (%) <sup>*</sup>	Agent de comparaison N = 120 n (%) <sup>*</sup>	IC à <sub>§</sub> 95 %
Issue clinique (taux de guérison clinique lors de la visite de suivi [vérification de l'efficacité du traitement])	ITT	Réussite (cas guéris)	165 (81,3)	77 (71,3)	-0,1, 20,1
		Nombre de patients évalués <sup>¶</sup>	203 (100)	108 (100)	
		Total	239	119	
	MITT	Réussite (cas guéris)	124 (79,5)	61 (70,9)	-2,9, 20,1
		Nombre de patients évalués <sup>¶</sup>	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 <sup>¶</sup>	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 <sup>¶</sup>	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 14 présente les taux de guérison observés chez les patients évaluables sur le plan microbiologique, classés selon l'agent pathogène en cause.

**Tableau 14 - Taux de guérison à la visite de vérification de l'efficacité du traitement chez des adultes diabétiques souffrant d'infections du pied diabétique évaluables sur le plan microbiologique (Étude 113 : emploi du linézolide dans le traitement d'adultes diabétiques souffrant d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées documentées sur le plan clinique [« infections du pied diabétique »])**

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences croisée bidirectionnelle à dose unique sur les comprimés de Sandoz Linezolid 600 mg (linézolide) et les comprimés de ZYVOXAM® 600 mg (linézolide) a été menée auprès de vingt-neuf (29) sujets en santé, de sexe masculin (âgés de 20 à 44 ans), à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

linézolide (1 x 600 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Reference <sup>+</sup>	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	115622,1 117416,1 (18,3)	114625,1 116961,1 (20,4)	100,9	96,8 - 105,1

linézolide (1 x 600 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Reference <sup>+</sup>	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	118624,6 120427,4 (18,1)	118872,6 121609,7 (21,4)	99,8	95,5 - 104,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	17660,9 18281,7 (27,2)	14887,8 15156,4 (20,6)	118,6	111,2 - 126,6
€T <sub>max</sub> (h)	0,9 (68,7)	1,3 (68,0)		
€T <sub>½</sub> (h)	4,9 (16,4)	5,2 (24,9)		

\* Les comprimés Sandoz Linezolid 600 mg (sont fabriqués pour Sandoz Canada Inc.).

+ Les comprimés ZYVOXAM (linézolide) 600 (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

€ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## 15 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 15.

### Tableau 15 - Activité *in vitro* du linézolide contre les microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs

Microorganisme	N <sup>bre</sup> d'études	N <sup>bre</sup> d'isolats	Moyenne pondérée	
			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
<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 hæmolyticus*

*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 anærobius*

### **« 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  $1 \times 10^{-9}$  à  $1 \times 10^{-11}$ . 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. La solution injectable linézolide 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 16.

**Tableau 16 - 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
<i>Genre Enterococcus</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Genre Staphylococcus</i> <sup>a</sup>	≤ 4	---	---	≥ 21	---	---
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup>	≤ 2 <sup>b</sup>	---	---	≥ 21 <sup>c</sup>	---	---
<i>Genre Streptococcus, sauf S. pneumoniae</i> <sup>a</sup>	≤ 2 <sup>b</sup>	---	---	≥ 21 <sup>c</sup>	---	---

- 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 CO<sub>2</sub> 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 16.

**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 17. **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 17 - 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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

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

## **Toxicité aiguë**

### ***Rat***

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

### ***Chien***

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

## **Toxicité de doses répétées**

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

## **Effets hématopoïétiques**

Chez le rat et le chien, le linézolide a provoqué une dépression médullaire qui était fonction du

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

### **Effets digestifs**

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

### **Autres effets**

On a noté chez des rats ayant reçu 80 mg/kg/jour de linézolide par voie orale pendant 6 mois une dégénérescence axonale minimale ou légère, non réversible, des nerfs sciatiques; une dégénérescence minimale du nerf sciatique a aussi été observée chez 1 mâle ayant pris cette même dose lors d'une autopsie intermédiaire après 3 mois. Une évaluation morphologique sensible des tissus auxquels est fixée 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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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  $\geq 50$  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  $2 \times ASC_{0-\tau}$  [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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

ZYVOXAM Linézolide (Solution, 2 mg/mL; Poudre pour suspension, 100 mg/5mL), numéro de contrôle de la présentation : 279230, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI , Date de révision : 12 février 2024

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **Sandoz Linezolid** **Comprimés de linézolide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Linezolid** 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 **Sandoz Linezolid** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on Sandoz Linezolid?**

**Sandoz Linezolid** est un antibiotique. Il est utilisé pour traiter les infections bactériennes 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 **Sandoz Linezolid** 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 **Sandoz Linezolid** en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou excessive de **Sandoz Linezolid** peut provoquer le développement de bactéries qui ne seront pas détruites par **Sandoz Linezolid** (résistance). Cela signifie que **Sandoz Linezolid** pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

#### **Comment Sandoz Linezolid agit-il?**

**Sandoz Linezolid** 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 Sandoz Linezolid?**

Ingrédient médicinal : linézolide

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate de sodium amylacé, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène-glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

#### **Sandoz Linezolid se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés dosés à 600 mg

**N'utilisez pas Sandoz Linezolid dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique au linézolide ou à l'un des autres ingrédients de **Sandoz Linezolid** (voir **Quels sont les ingrédients de Sandoz Linezolid?**).
- 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 thyroïdite (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 prenez l'un ou plusieurs des médicaments listés dans l'encadré Interactions
- médicamenteuses graves ci-dessous.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Sandoz Linezolid, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états 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 prenez un diurétique (médicament qui aide à éliminer l'eau);
- 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 un trouble du foie;
- vous avez un trouble des reins;
- 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. Sandoz Linezolid passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé pourrait vous aviser de surveiller la présence de diarrhée ou de vomissements chez votre bébé allaité.

**Autres mises en garde**

**Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires) :**

- Sandoz Linezolid peut causer une rhabdomyolyse, c'est-à-dire une dégradation des tissus musculaires. Dans certains cas, la rhabdomyolyse a entraîné une insuffisance rénale soudaine.
- Votre professionnel de la santé devra vous faire passer certains tests à intervalles

réguliers si :

- vous courez un risque accru de rhabdomyolyse ou de myopathie (une maladie des muscles);
- vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments qui peuvent causer une rhabdomyolyse ou une myopathie;
- vous présentez des symptômes de rhabdomyolyse, comme des douleurs ou de la faiblesse musculaires ou des urines foncées. Votre professionnel de la santé pourrait alors décider de mettre fin à votre traitement par Sandoz Linezolid.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### Interactions médicaments graves

N'utilisez pas Sandoz Linezolid dans les cas suivants:

- 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 sévères.
- 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 nortriptyline.
- 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 ou un autre opioïde, des médicaments contre la douleur.
- Si vous prenez du buspirone, un médicament contre l'anxiété.

\* La phénylpropanolamine n'est plus commercialisée au Canada.

### Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Linezolid :

- 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 **Sandoz Linezolid**.

### Comment Sandoz Linezolid s'administre-t-il?

- Sandoz Linezolid (comprimés) peut être pris avec ou sans aliments.
- 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. **Sandoz Linezolid** n'est normalement pas utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Si vous avez une diarrhée sévère durant votre traitement par **Sandoz Linezolid** 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 Sandoz Linezolid?* ci-dessous).
- Ne prenez aucun médicament contre la diarrhée sans d'abord en avoir discuté avec votre médecin.

### Dose habituelle

(Adultes, 18 ans et plus) : Un comprimé de 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 prendre **Sandoz Linezolid**.

### Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Sandoz Linezolid**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose omise :

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

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

Lorsque vous recevez **Sandoz Linezolid**, vous pourriez présenter 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)

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<u>RARE</u> <b>Problèmes sanguins</b> (diminution du nombre de cellules sanguines): saignement ou formation de bleus inhabituels, grande fatigue ou faiblesse, essoufflement, fièvre et		<b>v</b>	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
frissons, mal de gorge			
<b>Troubles visuels</b> : vision brouillée, modification de la vision des couleurs ou perte de la vue		✓	
Engourdissement, picotements ou sensation de brûlure		✓	
<b>Signes de la présence d'une trop grande quantité d'acide lactique dans le sang</b> (acidose lactique) : grande fatigue ou faiblesse, nausées sévères accompagnées ou non de vomissements, maux de ventre, respiration rapide, battements de cœur rapides, battements de cœur qui semblent anormaux, douleurs ou crampes musculaires			✓
<b>Réactions allergiques</b> : 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			✓
<b>Colite à <i>Clostridium difficile</i></b> (inflammation de l'intestin) : diarrhée sévère (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale			✓
<b>Syndrome sérotoninergique</b> (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	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
médicament que vous prenez déjà) : maux de tête intenses, agitation, fièvre, battements de cœur rapides, rougeur de la peau, convulsions, tremblements, transpiration abondante, difficulté à garder son équilibre, difficulté à réfléchir clairement, maux de ventre et vomissements sévères, diarrhée sévère			
<b>Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)</b> (réactions cutanées sévères qui peuvent aussi toucher d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desquamation (peau qui pèle), écailles ou formation de cloques (contenant ou non du pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les parties génitales; démangeaisons; éruption cutanée sévère; bosses sous la peau; douleur cutanée; coloration rouge, jaune ou violacée de la peau</li> <li>• Enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• Symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre, frissons, courbatures, gonflement des glandes, toux</li> <li>• Essoufflement, douleur ou inconfort dans la poitrine</li> </ul>			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

### **Conservation :**

Conserver les comprimés Sandoz Linezolid à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Linezolid :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 07 mai, 2024