

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Linezolid Accord 2 mg/ml solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 2 mg de linézolide. Chaque poche à perfusion de 300 ml contient 600 mg de linézolide. Excipients à effet notoire : chaque poche de 300 ml contient également 13,7 g de glucose et 114 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution isotonique, limpide, incolore à jaune, pratiquement exempte de particules, ayant un pH compris entre 4,0 et 5,0 et une osmolarité comprise entre 270 et 330 mOsmol/l.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pneumonie nosocomiale

Pneumonie extra-hospitalière

Linezolid Accord est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la pneumonie extra-hospitalière et de la pneumonie nosocomiale lorsqu'elles sont documentées ou suspectées être causées par des bactéries à Gram positif sensibles. Afin de déterminer si Linezolid Accord constitue un traitement approprié, il convient de prendre en considération les résultats des tests microbiologiques ou les informations relatives à la prévalence d'une résistance aux agents antibactériens parmi les bactéries à Gram positif. (Voir rubrique 5.1 pour les organismes correspondants).

Le linézolide n'est pas actif dans le cas des infections causées par les germes à Gram négatif. Un traitement spécifique contre les organismes à Gram négatif doit être instauré de façon concomitante si un pathogène à Gram négatif est documenté ou suspecté.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.4).

Linezolid Accord est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous **uniquement** lorsque les tests microbiologiques ont établi que l'infection est documentée être causée par des bactéries à Gram positif sensibles.

Le linézolide n'est pas actif dans le cas des infections causées par les germes à Gram négatif. Le linézolide ne doit être utilisé chez des patients présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous également atteints d'une infection concomitante documentée ou potentielle par des organismes à Gram négatif qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques (voir rubrique 4.4). Dans ces situations, un traitement contre les organismes à Gram négatif doit être instauré de façon concomitante.

Le traitement par linézolide doit uniquement être instauré en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un spécialiste des maladies infectieuses.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La solution pour perfusion Linezolid Accord peut être utilisée comme traitement initial. Les patients qui débutent le traitement avec la présentation parentérale peuvent passer à l'une ou l'autre des présentations orales lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Dans ces situations, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire car le linézolide a une biodisponibilité d'environ 100 %.

Posologie et durée de traitement recommandées chez l'adulte

La durée du traitement dépend de l'agent pathogène, du siège de l'infection et de sa sévérité, ainsi que de la réponse clinique du patient.

Les recommandations suivantes pour la durée du traitement reflètent celles utilisées lors des essais cliniques. Des schémas thérapeutiques plus courts peuvent être adéquats pour certains types d'infection, mais ils n'ont pas été évalués lors des études cliniques.

La durée maximale du traitement est de 28 jours. La sécurité d'emploi et l'efficacité du linézolide administré pendant plus de 28 jours n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

Aucune augmentation de la posologie ou de la durée du traitement recommandée n'est nécessaire en cas de septicémie concomitante.

La recommandation posologique pour la solution pour perfusion est la suivante :

Infections	Posologie	Durée du traitement
Pneumonie nosocomiale	600 mg deux fois par jour	10-14 jours consécutifs
Pneumonie extra-hospitalière		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	600 mg deux fois par jour	

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du linézolide chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère (c.-à-d. ClCr < 30 ml/min) : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux métabolites principaux du linézolide chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients, et seulement si les bénéfices escomptés sont jugés supérieurs au risque potentiel.

Étant donné qu'environ 30 % d'une dose de linézolide sont éliminés lors d'une hémodialyse d'une durée de 3 heures, le linézolide doit être administré après la dialyse chez les patients recevant ce traitement. Les principaux métabolites du linézolide sont éliminés dans une certaine mesure par l'hémodialyse, mais les concentrations de ces métabolites sont toujours considérablement plus élevées après la dialyse que celles

observées chez des patients dont la fonction rénale est normale ou qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée.

Par conséquent, le linézolide doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère qui sont hémodialysés et uniquement lorsque le bénéfice attendu est jugé supérieur au risque potentiel.

On ne dispose pas à ce jour de données concernant l'administration du linézolide à des patients traités par dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC) ou recevant d'autres traitements pour leur insuffisance rénale (autres que l'hémodialyse).

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Les données cliniques étant toutefois limitées, il est recommandé de n'utiliser le linézolide chez ces patients que lorsque le bénéfice escompté est jugé supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

La posologie recommandée de linézolide doit être administrée par voie intraveineuse deux fois par jour.

Voie d'administration : intraveineuse.

La solution pour perfusion doit être administrée sur une période de 30 à 120 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le linézolide ne doit pas être utilisé chez des patients qui prennent tout médicament inhibiteur de la monoamine oxydase A ou B (par ex., la phénelzine, l'isocarboxazide, la sélégiline, le moclobémide) ou dans les deux semaines après un traitement par ces médicaments.

À moins que les conditions ne permettent d'assurer une surveillance étroite et un suivi de la pression artérielle, le linézolide ne doit pas être administré à des patients qui présentent les pathologies sous-jacentes suivantes ou qui reçoivent les traitements concomitants suivants :

- hypertension non contrôlée, phéochromocytome, syndrome carcinoïde, thyrotoxicose, dépression bipolaire, schizophrénie dysthymique, états confusionnels aigus.

-inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (voir rubrique 4.4), antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5-HT₁ sérotoninergiques (triptans), agents sympathomimétiques à action directe ou indirecte (y compris les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine), agents vasopresseurs (par ex., l'adrénaline, la nor-adrénaline), agents dopaminergiques (par ex., la dopamine, la dobutamine), péthidine ou buspirone.

Les données obtenues chez l'animal suggèrent que le linézolide et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel et, en conséquence, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Une myélosuppression (y compris une anémie, une leucopénie, une pancytopenie et une thrombopénie) a été rapportée chez des patients recevant le linézolide. Dans les cas où l'issue est connue, après l'arrêt du linézolide, les paramètres hématologiques affectés sont revenus à leur niveau d'origine. Le risque de survenue de ces

effets semble être lié à la durée du traitement. Les patients âgés traités par linézolide peuvent être exposés à un plus grand risque de présenter des dyscrasies sanguines que les patients plus jeunes. Une thrombopénie est susceptible de se produire plus fréquemment chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, traités ou non par dialyse, et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Par conséquent, une surveillance étroite de la numération sanguine est recommandée chez les patients qui : présentent une anémie, une granulocytopenie ou une thrombopénie préexistante ; reçoivent des traitements concomitants susceptibles de réduire les taux d'hémoglobine, de réduire les nombres de cellules sanguines ou d'affecter les nombres de plaquettes ou leur fonction ; présentent une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère ; reçoivent un traitement d'une durée supérieure à 10-14 jours. Le linézolide ne doit être administré à ces patients qu'à condition de pouvoir surveiller étroitement les taux d'hémoglobine, la numération sanguine et le nombre de plaquettes.

Si une myélosuppression importante se produit pendant le traitement par linézolide, celui-ci doit être interrompu sauf si la poursuite du traitement est jugée absolument nécessaire, auquel cas une surveillance intensive de la numération sanguine et des stratégies de prise en charge appropriées doivent être mises en place.

En outre, il est recommandé de surveiller de façon hebdomadaire la formule sanguine complète (y compris les taux d'hémoglobine, le nombre de plaquettes et la numération leucocytaire totale et différentielle) chez les patients qui reçoivent le linézolide, quelle que soit la numération sanguine initiale.

Dans des études portant sur un usage compassionnel, une plus grande incidence d'anémie grave a été rapportée chez des patients recevant du linézolide pendant plus que la durée maximale recommandée de 28 jours. Ces patients ont nécessité plus fréquemment une transfusion sanguine. Des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont également été rapportés après la mise sur le marché, avec davantage de cas survenant chez des patients qui avaient reçu le traitement par linézolide pendant plus de 28 jours.

Des cas d'anémie sidéroblastique ont été rapportés après la mise sur le marché. Lorsque le moment de l'apparition de cette anémie était connu, les patients avaient reçu le traitement par linézolide pendant plus de 28 jours. La plupart des patients ont guéri entièrement ou partiellement après l'arrêt du traitement par linézolide, qu'ils aient reçu ou non un traitement pour leur anémie.

Déséquilibre de la mortalité dans une étude clinique chez des patients présentant une septicémie sur cathéter à Gram positif

Une mortalité excessive a été constatée chez des patients traités par linézolide, par rapport à l'association vancomycine/dicloxacilline/oxacilline, lors d'une étude en ouvert menée chez des patients gravement malades présentant une septicémie sur cathéter [78/363 (21,5 %) vs 58/363 (16,0 %)]. Le facteur ayant principalement une influence sur le taux de mortalité était le statut de l'infection à Gram positif à l'entrée dans l'étude. Les taux de mortalité étaient comparables chez les patients présentant des infections exclusivement dues à des organismes à Gram positif (odds ratio 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,58-1,59) mais ils étaient significativement plus élevés ($p = 0,0162$) dans le bras de traitement par linézolide chez les patients infectés par tout autre pathogène ou sans infection à l'entrée dans l'étude (odds ratio 2,48 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,38-4,46). Le déséquilibre le plus important est survenu pendant le traitement et dans les 7 jours après l'arrêt du médicament à l'étude. Davantage de patients dans le bras de traitement par linézolide ont été infectés par des pathogènes à Gram négatif au cours de l'étude et sont décédés des suites d'une infection causée par des pathogènes à Gram négatif et d'infections polymicrobiennes. C'est pourquoi, dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, le linézolide doit uniquement être utilisé chez des patients présentant une infection concomitante documentée ou suspectée par des organismes à Gram négatif si aucune alternative thérapeutique n'est disponible (voir rubrique 4.1). Dans ces situations, un traitement contre les organismes à Gram négatif doit être instauré de façon concomitante.

Diarrhées et colites associées à la prise d'antibiotiques

Des cas de diarrhées associées à la prise d'antibiotiques et de colite associée à la prise d'antibiotiques, y compris de colite pseudomembraneuse et de diarrhées associées à *Clostridium difficile*, ont été rapportés en

association à l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, dont le linézolide, et leur sévérité peut aller de diarrhées légères à une colite d'issue fatale. Il est donc important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui développent des diarrhées sévères pendant ou après le traitement par le linézolide. En cas de diarrhées ou de colites associées à la prise d'antibiotiques, suspectées ou confirmées, il convient de suspendre l'antibiothérapie en cours, dont le linézolide, et de mettre immédiatement en place des mesures thérapeutiques adéquates. Les médicaments inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec l'utilisation du linézolide. Les patients qui présentent pendant leur traitement par linézolide des signes et symptômes d'acidose métabolique, y compris des nausées ou vomissements à répétition, des douleurs abdominales, un faible taux de bicarbonate ou une hyperventilation, doivent recevoir une attention médicale immédiate. En cas d'acidose lactique, les bénéfices de la poursuite du traitement par le linézolide doivent être évalués par rapport aux risques potentiels.

Dysfonction mitochondriale

Le linézolide inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Des effets indésirables, tels qu'une acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique), peuvent survenir en raison de cette inhibition ; ces effets sont plus fréquents lorsque le médicament est utilisé pendant plus de 28 jours.

Syndrome sérotoninergique

Des notifications spontanées de syndrome sérotoninergique associé à l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques, y compris des antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les opiacés (voir rubrique 4.5), ont été rapportées. L'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3) sauf en cas d'absolue nécessité. Dans ces cas particuliers, il convient de surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe ou symptôme de syndrome sérotoninergique, tel qu'un dysfonctionnement cognitif, une hyperpyrexie et une incoordination. En cas d'apparition de signes ou symptômes, le médecin doit envisager d'interrompre l'un des médicaments, ou les deux ; l'arrêt de l'agent sérotoninergique administré de façon concomitante peut provoquer l'apparition de symptômes de sevrage.

Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse a été rapportée avec l'utilisation du linézolide. Le linézolide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposants à la rhabdomyolyse. Si des signes ou des symptômes de rhabdomyolyse sont observés, le linézolide doit être arrêté et un traitement approprié instauré.

Hyponatrémie et SIADH

Une hyponatrémie et/ou un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été observés chez certains patients traités par linézolide. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de sodium sérique chez les patients présentant un risque d'hyponatrémie, tels que les patients âgés ou les patients prenant des médicaments susceptibles d'abaisser les taux de sodium dans le sang (par exemple, les diurétiques thiazidiques tels que l'hydrochlorothiazide).

Neuropathie périphérique et optique

Des cas de neuropathie périphérique, ainsi que de neuropathie optique et de névrite optique évoluant parfois jusqu'à la perte de la vision, ont été rapportés chez des patients traités par le linézolide ; ces cas ont été principalement observés chez des patients traités pendant plus que la période maximale recommandée de 28 jours.

Il convient d'indiquer à tous les patients de signaler les symptômes de troubles visuels, tels qu'une modification de l'acuité visuelle, une modification de la vision des couleurs, une vision floue ou des anomalies du champ

de vision. Dans tous ces cas, une évaluation rapide est recommandée avec orientation vers un ophtalmologiste si nécessaire. La fonction visuelle doit être régulièrement surveillée chez tout patient prenant Linezolid Accord pendant plus longtemps que les 28 jours recommandés.

En cas de neuropathie périphérique ou optique, les bénéfices attendus de la poursuite du traitement par Linezolid Accord doivent être évalués par rapport aux risques potentiels.

Le risque d'apparition d'une neuropathie peut être plus élevé lorsque le linézolide est utilisé chez des patients qui prennent ou ont récemment pris des médicaments antimycobactériens pour le traitement de la tuberculose.

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients traités par linézolide. Dans la plupart de ces cas, les patients avaient des antécédents ou des facteurs de risque de crise d'épilepsie. Il doit être conseillé aux patients d'informer leur médecin en cas d'antécédents de crise d'épilepsie.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif, de la monoamine oxydase (IMAO) ; toutefois, aux doses utilisées pour le traitement antibactérien, il n'exerce pas d'effet antidépresseur. Les données d'interactions médicamenteuses et de tolérance du linézolide, lorsqu'il est administré à des patients présentant des affections sous-jacentes et/ou sous traitement concomitant susceptible de les exposer à un risque du fait d'une inhibition de la MAO, sont très limitées. En conséquence, le traitement par linézolide est déconseillé dans ces situations, sauf s'il est possible d'assurer une surveillance étroite et un suivi de ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Utilisation avec des aliments riches en tyramine

Il doit être conseillé aux patients de ne pas consommer de grandes quantités d'aliments riches en tyramine (voir rubrique 4.5).

Surinfections

Les effets du traitement par linézolide sur la flore intestinale normale n'ont pas été évalués dans des essais cliniques.

L'utilisation d'antibiotiques peut parfois entraîner une multiplication excessive d'organismes non sensibles. Par exemple, environ 3 % des patients recevant les posologies recommandées de linézolide ont présenté une candidose liée au médicament lors des essais cliniques. Les mesures appropriées devront donc être prises en cas d'apparition d'une surinfection en cours de traitement.

Populations particulières

Le linézolide doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, et ce, seulement lorsque le bénéfice escompté est jugé supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Il est recommandé de n'administrer le linézolide à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère que lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Altération de la fertilité

Le linézolide a entraîné une baisse réversible de la fertilité et a induit des anomalies de la morphologie des spermatozoïdes chez des rats mâles adultes à des taux d'exposition approximativement égaux à ceux attendus chez l'homme ; les effets potentiels du linézolide sur le système reproducteur masculin ne sont pas connus (voir rubrique 5.3).

Essais cliniques

La sécurité d'emploi et l'efficacité du linézolide administré pendant des périodes supérieures à 28 jours n'ont pas été établies.

Les études cliniques contrôlées ne comprenaient pas de patients présentant des plaies du pied diabétique, des escarres ou des lésions ischémiques, des brûlures graves ou une gangrène. L'expérience de l'utilisation du linézolide dans le traitement de ces pathologies est donc limitée.

Excipients

Chaque ml de la solution contient 45,7 mg (c.-à-d. 13,7 g/300 ml) de glucose. Ceci doit être pris en compte chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'autres pathologies liées à une intolérance au glucose.

Ce médicament contient 114 mg de sodium par unité de 300 ml, ce qui est équivalent à 5,7 % de l'apport journalier maximum de 2 g d sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Le linézolide est un inhibiteur non sélectif, réversible, de la monoamine oxydase (MAO). Les données d'interactions médicamenteuses et de tolérance du linézolide, lorsqu'il est administré à des patients sous traitement concomitant susceptible de les exposer à un risque du fait d'une inhibition de la MAO, sont très limitées. En conséquence, le traitement par linézolide est déconseillé dans ces situations, sauf s'il est possible d'assurer une surveillance étroite et un suivi de ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions potentielles entraînant une élévation de la pression artérielle

Chez des volontaires sains normotendus, le linézolide a potentialisé les augmentations de pression artérielle causées par la pseudoéphédrine et le chlorhydrate de phénylpropanolamine. L'administration concomitante de linézolide avec la pseudoéphédrine ou la phénylpropanolamine a provoqué des augmentations moyennes de la pression artérielle systolique de l'ordre de 30-40 mmHg, comparé à des augmentations de 11-15 mmHg avec le linézolide seul, 14-18 mmHg avec la pseudoéphédrine ou la phénylpropanolamine en monothérapie, et 8-11 mmHg avec le placebo. Il n'a pas été mené d'études semblables chez des patients hypertendus. Il est recommandé d'adapter soigneusement la posologie des médicaments ayant un effet vasopresseur, notamment les produits dopaminergiques, afin d'obtenir la réponse souhaitée en cas d'administration concomitante avec le linézolide.

Interactions sérotoninergiques potentielles

Les interactions médicamenteuses potentielles avec le dextrométhorphan ont été étudiées chez des volontaires sains. Du dextrométhorphan a été administré (deux doses de 20 mg administrées à 4 heures d'intervalle) avec ou sans linézolide. Aucun effet du syndrome sérotoninergique (confusion, délire, agitation, tremblements, rougissement, diaphorèse, hyperpyrexie) n'a été observé chez des sujets normaux recevant du linézolide et du dextrométhorphan.

Expérience post-commercialisation : des effets évoquant un syndrome sérotoninergique a été rapporté chez un patient sous traitement par linézolide et dextrométhorphan ; ces effets ont disparu après l'arrêt des deux médicaments.

Plusieurs cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés pendant l'utilisation clinique du linézolide avec des agents sérotoninergiques, dont des antidépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les opiacés. Par conséquent, bien que leur administration concomitante soit contre-

indiquée (voir rubrique 4.3), la prise en charge des patients pour lesquels le traitement par le linézolide et des agents sérotoninergiques est essentiel est décrite à la rubrique 4.4.

Utilisation avec des aliments riches en tyramine

Il n'a pas été observé de réponse vasopressive chez les patients qui recevaient de façon concomitante du linézolide et moins de 100 mg de tyramine. Ceci suggère qu'il est uniquement nécessaire d'éviter d'ingérer des quantités excessives d'aliments et boissons riches en tyramine (par ex., fromage affiné, extraits de levure, boissons alcoolisées non distillées et produits à base de fèves de soja fermentées comme la sauce soja).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Le linézolide n'est pas métabolisé en quantités détectables par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP), et il n'inhibe aucune des isoformes humaines cliniquement importantes du CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). De même, le linézolide n'induit pas les isoenzymes du P450 chez le rat. Par conséquent, on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse induite par le CYP450 avec le linézolide.

Rifampicine

L'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique du linézolide a été étudié chez seize volontaires sains adultes du sexe masculin. Du linézolide 600 mg a été administré deux fois par jour pendant 2,5 jours avec et sans rifampicine 600 mg une fois par jour pendant 8 jours. La rifampicine a réduit en moyenne la C_{max} et l'ASC du linézolide de 21 % [IC à 90 % : 15, 27] et de 32 % [IC à 90 % : 27, 37], respectivement. Le mécanisme de cette interaction et son importance clinique ne sont pas connus.

Warfarine

Lorsque de la warfarine était administrée de façon concomitante au linézolide à l'état d'équilibre, il y avait une réduction de 10 % de la valeur maximale moyenne de l'INR ainsi qu'une réduction de 5 % de l'ASC de l'INR. Les données obtenues chez des patients traités par warfarine et linézolide sont insuffisantes pour évaluer l'importance clinique de ces observations, le cas échéant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du linézolide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe un risque potentiel pour l'être humain.

Le linézolide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité, à savoir seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Allaitement

Les données disponibles chez l'animal suggèrent que le linézolide et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel et, en conséquence, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant toute la durée du traitement.

Fertilité

Dans les études menées chez l'animal, le linézolide a entraîné une diminution de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis du risque d'apparition de sensations vertigineuses ou de symptômes de troubles visuels (décrits aux rubriques 4.4 et 4.8) pendant le traitement par linézolide. Il doit donc leur être conseillé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines en cas de survenue de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente une liste des effets indésirables du médicament et de leur fréquence, sur la base des données toutes causes confondues tirées des études cliniques ayant recruté plus de 2000 patients adultes qui avaient reçu les doses recommandées de linézolide pendant une période maximale de 28 jours.

Les effets les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (8,9 %), les céphalées (4,2 %), les nausées (6,9 %) et les vomissements (4,3 %).

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient les céphalées, les diarrhées, les nausées et les vomissements. Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement parce qu'ils avaient présenté un effet indésirable lié au médicament.

Les autres effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont inclus dans le tableau.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par le linézolide avec les fréquences suivantes : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rares ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale, infections fongiques	Colite associée à la prise d'antibiotiques, dont colite pseudomembraneuse*, vaginite			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie*, anémie*†	Pancytopénie*, leucopénie*, neutropénie, éosinophilie	Anémie sidéroblastique*		Myélosuppression*
Affections du système immunitaire			Anaphylaxie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie	Acidose lactique*		
Affections psychiatriques	Insomnie				
Affections du système nerveux	Céphalées, altération du goût (goût métallique),	Convulsions*, neuropathie périphérique*, hypoesthésie,			Syndrome sérotoninergique**

	étourdissements	paresthésie			
Affections oculaires		Neuropathie optique*, vision floue*	Modification du champ de vision*		Névrite optique*, perte de la vision*, modification de l'acuité visuelle*, modification de la vision des couleurs*
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes			
Affections cardiaques		Arythmies (tachycardie)			
Affections vasculaires	Hypertension	Accidents ischémiques transitoires, phlébite, thrombophlébite			
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales généralisées ou localisées, constipation, dyspepsie,	Pancréatite, gastrite, distension abdominale, sécheresse buccale, glossite, selles molles, stomatite, coloration anormale de la langue	Décoloration superficielle des dents		
Affections hépatobiliaires	Résultats anormaux du bilan hépatique ; augmentation de l'ASAT, de l'ALAT ou de la phosphatase alcaline	Augmentation de la bilirubine totale			
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit, rash	Angioœdème, urticaire, dermatite bulleuse, dermatite, diaphorèse	Syndrome de Lyell#, syndrome de Stevens-Johnson#, vascularite d'hypersensibilité		Alopécie
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			rhabdomyolyse*		
Affections du rein et des voies	Augmentation du taux	Insuffisance rénale,			

urinaires	d'azote uréique sanguin	augmentation de la créatinine, polyurie			
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles vulvo-vaginaux			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, douleurs localisées	Frissons, fatigue, douleur au point d'injection, soif accrue			
Investigations	<u>Paramètres chimiques</u> Augmentation des taux de LDH, de créatine kinase, de lipase, d'amylase ou de la glycémie postprandiale. diminution des taux de protéines totales, d'albumine, de sodium ou de calcium. Augmentation ou diminution des taux de potassium ou de bicarbonate. <u>Hématologie</u> Augmentation des taux de neutrophiles ou d'éosinophiles. Diminution du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite ou du nombre de globules rouges. Augmentation ou diminution des nombres de plaquettes	<u>Paramètres chimiques</u> Augmentation des taux de sodium ou de calcium. Diminution de la glycémie postprandiale. Augmentation ou diminution du taux de chlorures. <u>Hématologie</u> Augmentation du nombre de réticulocytes. Diminution du nombre de neutrophiles.			

	ou leucocytes.	de				
--	-------------------	----	--	--	--	--

* Voir rubrique 4.4.

** Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Fréquence des réactions aiguës au médicament estimée à l'aide de « La règle de 3 »

† Voir ci-dessous

Les effets indésirables suivants du linézolide ont été jugés graves dans de rares cas : douleurs abdominales localisées, accidents ischémiques transitoires et hypertension.

†Lors d'études cliniques contrôlées où le linézolide était administré pendant une durée maximale de 28 jours, une anémie a été rapportée chez 2,0 % des patients. Lors d'un programme d'usage compassionnel chez des patients présentant des infections mettant en jeu le pronostic vital et des comorbidités sous-jacentes, le pourcentage de patients ayant développé une anémie pendant un traitement par linézolide d'une durée maximale de 28 jours était de 2,5 % (33/1326) comparé à 12,3 % (53/430) lorsque la durée du traitement était supérieure à 28 jours. Le pourcentage de cas d'anémie grave liée au médicament et nécessitant une transfusion sanguine était de 9 % (3/33) chez les patients traités pendant 28 jours maximum et de 15 % (8/53) chez les patients traités pendant plus de 28 jours.

Population pédiatrique

Les données de tolérance tirées des études cliniques, basées sur plus de 500 patients pédiatriques (de la naissance à 17 ans) n'indiquent pas que le profil de tolérance du linézolide chez les patients pédiatriques est différent de celui observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, les informations ci-après peuvent s'avérer utiles :

Un traitement symptomatique assurant le maintien du débit de filtration glomérulaire est recommandé. Environ 30 % de la dose de linézolide est éliminée après 3 heures d'hémodialyse, mais aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'élimination du linézolide par dialyse péritonéale ou par hémoperfusion. Les deux métabolites principaux du linézolide sont également éliminés dans une certaine mesure par hémodialyse.

Chez le rat, les signes de toxicité observés après administration de doses de 3000 mg/kg/jour de linézolide étaient une diminution de l'activité et une ataxie, tandis que chez le chien, après administration de doses de 2000 mg/kg/jour, des vomissements et des tremblements ont été observés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens, code ATC : J01XX08

Propriétés générales

Le linézolide est un agent antibactérien synthétique qui appartient à une nouvelle classe d'antimicrobiens, les oxazolidinones. Il exerce une activité *in vitro* contre les bactéries à Gram positif aérobies et les micro-organismes anaérobies. Le linézolide inhibe sélectivement la synthèse des protéines bactériennes par le biais d'un mécanisme d'action original. Spécifiquement, il se lie à un site sur le ribosome bactérien (23S de la sous-unité 50S) et empêche la formation d'un complexe d'initiation 70S fonctionnel, qui est un composant essentiel de la fonction de traduction.

L'effet post-antibiotique (EPA) *in vitro* du linézolide pour *Staphylococcus aureus* était d'environ 2 heures. Lorsqu'il était mesuré dans des modèles animaux, l'EPA *in vivo* était respectivement de 3,6 et 3,9 heures pour *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*. Lors des études effectuées chez l'animal, le paramètre pharmacocinétique clé pour l'efficacité était le temps pendant lequel le taux plasmatique de linézolide dépassait la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le germe concerné.

Points d'arrêt des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour le linézolide et sont répertoriés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise pouvant varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces, il est utile de disposer d'informations sur la résistance, en particulier pour le traitement des infections graves. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité du médicament dans certaines infections peut être mise en cause.

Catégorie
Espèces sensibles
Aérobies à Gram positif :
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Staphylocoques à coagulase négative
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *

*Streptococcus pyogenes**

Streptocoques du groupe C

Streptocoques du groupe G

Anaérobies à Gram positif :

Costridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Espèces *Peptostreptococcus*

Espèces résistantes

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.

*L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.

Même si le linézolide présente une activité *in vitro* contre *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, les données sont insuffisantes pour démontrer une efficacité clinique.

Résistance

Résistance croisée

Le mécanisme d'action du linézolide est différent de ceux des autres classes d'antibiotiques. Les études *in vitro* avec des isolats cliniques (y compris les staphylocoques résistants à la méthicilline, les entérocoques résistants à la vancomycine et les streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine) indiquent que le linézolide est généralement actif contre les micro-organismes qui sont résistants à une ou plusieurs autres classes d'antibiotiques.

La résistance au linézolide est associée à des mutations ponctuelles dans l'ARNr 23S.

Comme documenté pour d'autres antibiotiques utilisés chez des patients atteints d'infections difficiles à traiter et/ou pendant des périodes de traitement prolongées, l'émergence de souches moins sensibles a été observée avec le linézolide. Une résistance au linézolide a été rapportée chez les entérocoques, *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative. Cette résistance était généralement associée à des durées de traitement prolongées et à la présence de matériel prothétique ou d'abcès non drainés. À l'hôpital, en cas de

présence de micro-organismes résistants aux antibiotiques, il est important de renforcer les mesures de contrôle des infections.

Informations tirées des études cliniques

Études dans la population pédiatrique :

Lors d'une étude menée en ouvert, l'efficacité du linézolide (10 mg/kg toutes les 8 heures) a été comparée à celle de la vancomycine (10-15 mg/kg toutes les 6 à 24 heures) dans le traitement des infections dues à des pathogènes à Gram positif suspectés ou avérés résistants (y compris pneumonie nosocomiale, infections compliquées de la peau et des structures cutanées, septicémie sur cathéter, septicémie de source indéterminée, et autres infections), chez des enfants jusqu'à 11 ans. Les taux de guérison clinique dans la population cliniquement évaluable étaient respectivement de 89,3 % (134/150) et de 84,5 % (60/71) pour le linézolide et la vancomycine (IC à 95 % : -4,9 - 14,6).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linezolid Accord contient essentiellement du (s)-linézolide qui est biologiquement actif et qui est métabolisé pour former des dérivés inactifs.

Absorption

Le linézolide est rapidement et largement absorbé après une administration orale.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration.

La biodisponibilité orale absolue du linézolide (administration orale et intraveineuse dans une étude croisée) est complète (environ 100 %). La prise de nourriture n'affecte pas significativement l'absorption.

La C_{max} et la C_{min} plasmatiques (moyenne et [SD]) du linézolide à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse deux fois par jour de 600 mg ont été déterminées comme étant respectivement de 15,1 [2,5] mg/l et de 3,68 [2,68] mg/l.

Une autre étude a déterminé que, après administration orale de 600 mg de linézolide deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre, la C_{max} et la C_{min} étaient respectivement de 21,2 [5,8] mg/l et 6,15 [2,94]. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes au deuxième jour après l'administration.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est d'environ 40-50 litres chez des adultes en bonne santé et il est approximativement équivalent au volume corporel total d'eau. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 31 % et il ne dépend pas de la concentration.

Les concentrations de linézolide ont été déterminées dans divers liquides biologiques chez un nombre limité de sujets lors des études menées chez des volontaires après des administrations répétées. Le rapport de concentration du linézolide dans la salive et la sueur par rapport au plasma était respectivement de 1,2/1,0 et de 0,55/1,0. Pour le liquide de revêtement épithélial et des cellules alvéolaires du poumon, le rapport des concentrations de linézolide était respectivement de 4,5/1,0 et de 0,15/1,0, mesuré à l'état d'équilibre. Lors d'une étude réalisée chez un petit nombre de sujets porteurs d'une dérivation ventriculo-péritonéale sans inflammation méningée, le rapport des concentrations de linézolide dans le liquide céphalo-rachidien par rapport au plasma à la C_{max} était de 0,7/1,0 après des administrations répétées de linézolide.

Biotransformation

Le linézolide est essentiellement métabolisé par oxydation du noyau morpholine, aboutissant principalement à la formation de deux dérivés acides carboxyliques à noyau ouvert inactifs : le métabolite acide amino-éthoxy-acétique (PNU-142300) et le métabolite hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586). Le métabolite hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586) est le métabolite prédominant chez l'homme et il serait formé selon

un processus non enzymatique. Le métabolite acide amino-éthoxy-acétique (PNU-142300) est moins abondant. D'autres métabolites inactifs mineurs ont été caractérisés.

Élimination

Chez les patients dont la fonction rénale est normale ou qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est essentiellement excrété à l'état d'équilibre dans les urines sous forme de PNU-142586 (40 %), de la molécule mère (30 %) et de PNU-142300 (10 %). Pratiquement aucune molécule mère n'est retrouvée dans les fèces, tandis qu'environ 6 % et 3 % de chaque dose sont récupérés respectivement sous forme de PNU-142586 et de PNU-142300. La demi-vie d'élimination moyenne du linézolide est d'environ 5-7 heures.

La clairance non rénale représente environ 65 % de la clairance totale du linézolide. La clairance n'est pas entièrement linéaire avec l'augmentation des doses de linézolide. Ceci semble être dû à une clairance rénale et non-rénale inférieure aux concentrations plus élevées de linézolide. Toutefois, cette différence de clairance est faible et n'est pas reflétée dans la demi-vie d'élimination apparente.

Populations particulières

Insuffisance rénale : après administration de doses uniques de 600 mg, l'exposition aux deux métabolites principaux du linézolide était 7 à 8 fois supérieure dans le plasma de patients présentant une insuffisance rénale sévère (c.-à-d., clairance de la créatinine < 30 ml/min). Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation de l'ASC de la molécule mère. Bien qu'une partie des principaux métabolites du linézolide ait été éliminée par hémodialyse, les concentrations plasmatiques des métabolites après l'administration de doses uniques de 600 mg étaient encore considérablement supérieures après la dialyse à celles relevées chez des patients dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez 24 patients atteints d'insuffisance rénale sévère, dont 21 étaient traités régulièrement par hémodialyse, les concentrations plasmatiques maximales des deux principaux métabolites après plusieurs jours de traitement étaient environ 10 fois supérieures à celles observées chez des patients dont la fonction rénale était normale. Les concentrations plasmatiques maximales du linézolide n'étaient pas affectées.

L'importance clinique de ces observations n'a pas été établie compte tenu des données de sécurité limitées actuellement disponibles (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique : les données limitées indiquent que les paramètres pharmacocinétiques du linézolide, du PNU-142300 et du PNU-142586 ne sont pas modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (c.-à-d., classe A ou B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du linézolide n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (c.-à-d. Classe C de Child-Pugh). Toutefois, étant donné que le linézolide est métabolisé selon un processus non enzymatique, on ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance hépatique modifie son métabolisme de façon importante (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique (< 18 ans) : les données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du linézolide chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) étant insuffisantes, l'utilisation du linézolide est déconseillée dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). D'autres études seront nécessaires pour établir des recommandations posologiques sûres et efficaces. Les études de pharmacocinétique indiquent que, après l'administration d'une dose unique et de doses multiples à des enfants (âgés d'1 semaine à 12 ans), la clairance du linézolide (basée sur le poids corporel en kg) était supérieure chez les patients pédiatriques à celle des adultes, mais qu'elle diminuait avec l'âge.

L'administration de 10 mg/kg toutes les 8 heures chaque jour à des enfants âgés d'1 semaine à 12 ans a donné lieu à une exposition à peu près équivalente à celle obtenue avec une dose de 600 mg administrée deux fois par jour chez l'adulte.

Chez des nouveau-nés jusqu'à 1 semaine, la clairance systémique du linézolide (basée sur le poids corporel en kg) augmente rapidement dans la première semaine de vie. Par conséquent, après administration quotidienne

d'une dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures à des nouveau-nés, l'exposition systémique la plus importante sera observée le premier jour après la naissance. Une accumulation excessive est toutefois peu probable avec ce schéma thérapeutique pendant la première semaine de vie étant donné que la clairance augmente rapidement au cours de cette période.

Chez l'adolescent (12 à 17 ans), les paramètres pharmacocinétiques du linézolide étaient comparables à ceux de l'adulte après administration d'une dose de 600 mg. Par conséquent, l'administration quotidienne de 600 mg toutes les 12 heures à des adolescents donnera lieu à une exposition semblable à celle observée chez des adultes recevant la même posologie.

Chez des patients pédiatriques présentant une dérivation ventriculo-péritonéale ayant reçu du linézolide 10 mg/kg toutes les 12 heures ou toutes les 8 heures, des concentrations variables de linézolide ont été mesurées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) après administration unique ou répétée de linézolide. Les concentrations thérapeutiques n'ont pas été régulièrement atteintes ni maintenues dans le LCR. Par conséquent, l'utilisation du linézolide pour le traitement empirique des patients pédiatriques présentant des infections du système nerveux central est déconseillée.

Sujets âgés : la pharmacocinétique du linézolide n'est pas significativement modifiée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Femmes : les femmes ont un volume de distribution légèrement inférieur à celui des hommes, et la clairance moyenne est réduite d'environ 20 % après correction prenant en compte le poids corporel. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les femmes et cela peut être en partie attribué à des différences de poids corporel. Toutefois, étant donné que la demi-vie du linézolide n'est pas significativement différente chez les hommes et chez les femmes, les concentrations plasmatiques chez les femmes ne devraient pas augmenter considérablement au-delà de celles que l'on sait être bien tolérées et par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le linézolide a entraîné une diminution de la fertilité et des fonctions de reproduction de rats mâles à des niveaux d'exposition approximativement égaux à ceux de l'homme. Chez les animaux parvenus à maturité sexuelle, ces effets étaient réversibles. Cependant, ces effets n'ont pas été réversibles chez de jeunes animaux traités par le linézolide pendant pratiquement la totalité de la période de maturation sexuelle. Chez le rat adulte, des anomalies morphologiques des spermatozoïdes dans les testicules, ainsi qu'une hypertrophie des cellules épithéliales et une hyperplasie dans l'épididyme ont été notées. Le linézolide semblait affecter la maturation des spermatozoïdes chez le rat. Une supplémentation en testostérone n'a pas eu d'impact sur les effets du linézolide sur la fertilité. Il n'a pas été observé d'hypertrophie épидидymale chez des chiens traités pendant 1 mois, bien que des modifications des poids de la prostate, des testicules et de l'épididyme aient été constatées.

Les études de toxicité pour la reproduction menées chez la souris et chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes à des niveaux d'exposition respectivement 4 fois supérieurs ou équivalents à ceux chez l'homme. Les mêmes concentrations de linézolide ont provoqué une toxicité maternelle chez la souris et étaient liées à une augmentation de la mortalité embryonnaire, y compris la perte totale de la portée, une diminution du poids corporel des fœtus et une exacerbation de la prédisposition génétique normale aux variations sternales dans la souche de souris sélectionnée. Chez le rat, une légère toxicité maternelle a été notée à des expositions inférieures aux expositions cliniques. Une légère toxicité fœtale, se manifestant par une diminution du poids corporel fœtal, une diminution de l'ossification des sternèbres, une réduction de la survie des jeunes rats et de légers retards de maturation ont été notés. Après accouplement, ces mêmes jeunes rats femelles présentaient une augmentation réversible et proportionnelle à la dose de la perte fœtale avant implantation ainsi qu'une diminution correspondante de la fertilité. Chez le lapin, une diminution du poids corporel fœtal s'est produite uniquement en présence d'une toxicité maternelle (signes cliniques, diminution de la prise de poids corporel et de la consommation de nourriture) à des niveaux d'exposition 0,06 fois ceux de l'exposition humaine attendue sur la base des ASC. Cette espèce est connue pour sa sensibilité aux effets des antibiotiques.

Le linézolide et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes, et les concentrations observées étaient supérieures à celles du plasma maternel.

Le linézolide a produit une myélosuppression réversible chez le rat et chez le chien.

Chez des rats ayant reçu du linézolide par voie orale pendant 6 mois, une dégénérescence axonale minime à légère des nerfs sciatiques a été constatée à 80 mg/kg/jour ; une dégénérescence minime du nerf sciatique a également été observée chez 1 mâle à cette dose lors d'une autopsie intermédiaire à 3 mois. Une évaluation morphologique sensible des tissus fixés par perfusion a été réalisée en vue de rechercher une preuve de dégénérescence du nerf optique. Une dégénérescence minimale à modérée du nerf optique a été observée chez 2 des 3 rats mâles après 6 mois de traitement, mais la relation directe avec le médicament était équivoque en raison de la nature extrême des résultats et de leur distribution asymétrique. La dégénérescence du nerf optique observée était comparable sur le plan microscopique à la dégénérescence unilatérale spontanée du nerf optique rapportée chez les rats vieillissants et pourrait être une exacerbation d'une modification habituellement observée.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autres que ceux signalés dans les autres rubriques de ce Résumé des Caractéristiques du Produit. Aucune étude de carcinogénicité / d'oncogénicité n'a été réalisée, étant donné la courte durée du traitement et l'absence d'une génotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose monohydraté
Citrates de sodium dihydraté (E331)
Acide citrique monohydraté (E330)
Acide chlorhydrique (E507) (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Ne pas ajouter d'additifs à cette solution. Si le linézolide est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments, chaque médicament doit être administré séparément, conformément à ses propres modalités d'utilisation. De même, si la même tubulure intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments, cette tubulure doit être rincée avant et après l'administration du linézolide au moyen d'une solution de perfusion compatible (voir rubrique 6.6).

Linezolid Accord est connu pour être physiquement incompatible avec les composés suivants : amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, iséthionate de pentamidine, lactobionate d'érythromycine, phénytoïne sodique et sulfaméthoxazole / triméthoprime. En outre, il est chimiquement incompatible avec la ceftriaxone sodique.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après ouverture : du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture exclut le risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation après ouverture relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de l'utilisation.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poches pour perfusion en film de polyoléfine multicouches, sans latex, prêtes à l'emploi et à usage unique, enveloppées dans une surpoche en aluminium. La poche contient 300 ml de solution et est conditionnée dans une boîte. Chaque boîte contient 10 poches pour perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour usage unique seulement. Retirer la surpoche d'aluminium uniquement au moment de l'utilisation, puis vérifier l'étanchéité en exerçant une pression sur les poches. En cas de fuites, ne pas utiliser la poche car celle-ci pourrait ne plus être stérile. La solution doit être examinée visuellement avant utilisation et seules les solutions lipidiques, dépourvues de particules, doivent être utilisées. Ne pas utiliser ces poches en série. Toute solution non utilisée doit être éliminée. Ne pas réutiliser de poches partiellement utilisées.

Linezolid Accord est compatible avec les solutions suivantes : glucose à 5 %, solution pour perfusion ; chlorure de sodium à 0,9 %, solution pour perfusion ; solution injectable de Ringer-lactate (ou de Hartmann).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE522062

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02/02/2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 01/11/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2025