

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Linezolid Sandoz 600 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg de linézolide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale biconvexe, mesurant 18,8 mm de long, 9,9 mm de large et 6,4 mm d'épaisseur, avec « LZ600 » imprimé en creux sur une face, l'autre face étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Pneumonie nosocomiale
- Pneumonie communautaire

Linezolid Sandoz est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumonie communautaire et de la pneumonie nosocomiale dont on sait ou soupçonne qu'elle est causée par des bactéries à Gram positif sensibles. Lorsque l'on détermine si le linézolide est le traitement approprié, on tiendra compte des résultats de tests microbiologiques ou d'informations sur la prévalence de la résistance aux agents antibactériens parmi les bactéries à Gram positif (voir à la section 5.1 les organismes pour lequel il est approprié).

Le linézolide n'agit pas contre les infections causées par les pathogènes à Gram négatif. Si la présence d'un pathogène à Gram négatif est soupçonnée ou prouvée, un traitement spécifique contre les organismes à Gram négatif devra être initié simultanément.

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

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

Le linézolide n'agit pas contre les infections causées par les pathogènes à Gram négatif. Le linézolide doit uniquement être utilisé chez les patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous chez lesquels on soupçonne ou connaît une co-infection par des organismes à Gram négatif lorsque qu'aucune autre possibilité de traitement n'est disponible (voir rubrique 4.4). Dans un tel cas, un traitement contre les organismes à Gram négatif doit être initié simultanément.

Le traitement par le linézolide doit être initié uniquement en milieu hospitalier et après consultation d'un spécialiste qualifié, tel qu'un microbiologiste ou un spécialiste de maladies infectieuses.

On tiendra compte des directives officielles régissant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

En première intention, le linézolide peut être administré sous forme de solution pour infusion, de comprimés pelliculés ou de suspension orale. Les patients qui commencent le traitement avec la formule parentérale peuvent passer à l'une ou l'autre des formules orales selon l'évolution de l'indication clinique. Dans un tel cas, aucune adaptation de la posologie ne sera nécessaire, car la biodisponibilité orale du linézolide est d'environ 100 %.

Posologie

Dosage et durée du traitement recommandés chez l'adulte :

La durée du traitement dépendra du pathogène, du site de l'infection et de sa gravité, et de la réponse clinique du patient.

Les recommandations données ci-dessous pour la durée du traitement reflètent les durées utilisées dans les essais cliniques. Des traitements plus courts peuvent convenir à certains types d'infection mais n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques.

La durée maximale du traitement est de 28 jours. La sécurité et l'efficacité du linézolide n'ont pas été démontrées pour l'administration sur une durée dépassant 28 jours (voir rubrique 4.4).

Aucune augmentation de la dose recommandée ni de la durée du traitement n'est nécessaire pour les infections accompagnées de bactériémie.

La posologie recommandée pour la solution pour perfusion et les comprimés/granules pour suspension orale est identique, à savoir:

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

Population pédiatrique

Les données sur la sécurité et l'efficacité du linézolide chez les enfants et les adolescents (âgés de < 18 ans) ne sont pas suffisantes pour formuler des recommandations de dosage (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Par conséquent, et jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles, l'utilisation du linézolide n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

Patients âgés

Aucune adaptation du dosage n'est nécessaire.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucune adaptation du dosage n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients souffrant d'insuffisance rénale grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min).

Aucune adaptation du dosage n'est nécessaire. Étant donné que l'on ne connaît pas les conséquences cliniques de l'exposition (jusqu'à 10 fois) plus élevée aux deux métabolites primaires du linézolide

lorsque le patient est atteint d'insuffisance rénale grave, le linézolide doit être utilisé avec une prudence particulière chez de tels patients, et uniquement lorsque l'on estime que l'avantage attendu l'emporte sur le risque théorique.

Étant donné qu'environ 30 % d'une dose de linézolide est éliminé par une hémodialyse d'une durée de 3 heures, on donnera le linézolide après la dialyse aux patients soumis à un tel traitement. Les métabolites primaires du linézolide sont éliminés par la dialyse dans une certaine mesure, mais les concentrations de ces métabolites après la dialyse demeurent nettement plus élevées que celles que l'on observe chez les patients dont la fonction rénale est normale ou ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Par conséquent, on utilisera le linézolide avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et soumis à l'hémodialyse, et uniquement lorsque l'on estime que l'avantage attendu l'emporte sur le risque théorique.

A ce jour, on ne dispose d'aucune expérience de l'administration du linézolide à des patients soumis à la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), ni à des traitements de l'insuffisance rénale autres que l'hémodialyse.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation du dosage n'est nécessaire. Cependant, les données cliniques disponibles sont limitées, et il est recommandé d'utiliser le linézolide chez de tels patients uniquement lorsque l'on estime que l'avantage attendu l'emporte sur le risque théorique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

La dose recommandée de linézolide doit être administrée par voie orale deux fois par jour.

Voie d'administration : Administration orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

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 pour les patients prenant un produit médicamenteux, quel qu'il soit, qui inhibe les monoamine oxydases A ou B (exemples : phénelzine, isocarboxazide, sélégiline, moclobémide) ou à moins de deux semaines de la prise d'un tel produit.

A moins de disposer des équipements nécessaires pour observer et surveiller de près la tension sanguine du patient, le linézolide ne doit pas être administré à des patients présentant les états cliniques suivants, ou prenant simultanément des médicaments des types suivants :

- Patients atteints d'hypertension non contrôlée, de phéochromocytome, de carcinoïde, de thyrotoxicose, de psychose bipolaire, de psychose schizo-affective, d'états confusionnels aigus.
- Patients prenant l'un des (types de) médicaments suivants: inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (voir rubrique 4.4), antidépresseurs tricycliques, agonistes sérotoninergiques 5HT₁ (triptans), sympathomimétiques directs et indirects (y compris les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine), vasopresseurs (exemples : épinéphrine, norépinéphrine), dopaminergiques (exemples : dopamine, dobutamine), péthidine, buprénorphine ou buspirone.

Les données d'études sur les animaux suggèrent que le linézolide et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel, et par conséquent, l'allaitement doit être cessé avant l'administration et pendant toute sa durée (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des cas de myélosuppression (y compris l'anémie, la leucopénie, la pancytopenie et la thrombopénie) ont été rapportés chez des patients recevant du linézolide. Dans les cas où le résultat est connu, les paramètres hématologiques concernés remontaient vers leurs niveaux d'avant le traitement après la cessation du linézolide. Le risque d'apparition de ces effets semble lié à la durée du traitement. Les patients âgés traités par le linézolide pourraient courir un risque plus grand de dyscrasie sanguine que les patients plus jeunes. La thrombopénie pourrait survenir plus souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, dialysés ou non, et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Par conséquent, il est recommandé de surveiller de près les analyses du sang des patients qui : ont une anémie, une granulopénie ou une thrombopénie préexistante ; reçoivent simultanément des médicaments susceptibles d'abaisser les taux d'hémoglobine ou la numération globulaire, ou d'affecter négativement la numération ou la fonction plaquettaire ; sont atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère ; sont traités durant plus de 10-14 jours. Le linézolide ne doit être administré à de tels patients qu'à condition qu'une surveillance serrée soit exercée sur les niveaux d'hémoglobine et les numérations globulaires et plaquettaires.

Si une myélosuppression significative survient durant le traitement par le linézolide, on doit stopper le traitement, sauf si l'on considère absolument nécessaire de le poursuivre, auquel cas une surveillance intensive des analyses sanguines s'impose, ainsi qu'une prise en charge adaptée.

De plus, il est recommandé de contrôler chaque semaine l'hématogramme complet (y compris l'hémoglobine, les plaquettes et les numérations totales et différenciées des leucocytes) chez tous les patients recevant du linézolide, quelle que soit leur numération sanguine de base.

Des études sur l'usage compassionnel du linézolide rapportent une incidence plus élevée de l'anémie grave chez les patients recevant le linézolide pendant une durée dépassant la période maximale recommandée de 28 jours. Ces patients avaient un besoin plus fréquent de transfusions sanguines. Des cas d'anémie exigeant la transfusion sanguine ont également été rapportés depuis la mise sur le marché du produit, avec davantage de cas chez les patients recevant le linézolide pendant une durée dépassant 28 jours.

Des cas d'anémie sidéroblastique ont également été rapportés depuis la mise sur le marché. Dans les cas où le moment de l'apparition était connu, la plupart des patients recevait le linézolide depuis plus de 28 jours. Chez la majorité des patients, une guérison entière ou partielle suivait la cessation du linézolide, avec ou sans traitement de l'anémie.

Déséquilibre de la mortalité dans un essai clinique avec des patients atteints d'infections du courant sanguin liées au cathéter par des pathogènes à Gram positif

Un excès de mortalité a été constaté chez les patients traités par le linézolide comparé au traitement par vancomycine/dicloxacilline/oxacilline dans un essai ouvert avec des patients gravement malades atteints d'infections du courant sanguin liées au cathéter [78/363 (21,5 %) contre 58/363 (16,0 %)]. Le facteur principal influençant la mortalité était le statut initial de l'infection par les pathogènes à Gram positif. La mortalité était similaire dans les deux bras de l'essai chez les patients dont l'infection était causée uniquement par des organismes à Gram positif (risque relatif approché : 0,96 ; intervalle de 95 % de confiance bilatéral : 0,58-1,59) ; elle était nettement plus élevée dans le bras de traitement au linézolide chez les patients présentant d'autres pathogènes ou aucun pathogène au niveau de référence (risque relatif approché : 2,48 ; intervalle de 95 % de confiance bilatéral : 1,38-4,46). Le déséquilibre était à son maximum pendant la durée du traitement et dans les 7 jours suivant la cessation du

médicament de l'étude. Dans le bras de traitement au linézolide, davantage de patients étaient infectés par des pathogènes à Gram négatif pendant le cours de l'essai et mourraient d'infections causées par pathogènes à Gram négatif et des infections polymicrobiennes. Par conséquent, chez les patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous chez lesquels on soupçonne ou connaît une co-infection par des organismes à Gram négatif, le linézolide doit uniquement être utilisé lorsque qu'aucune autre possibilité de traitement n'est disponible (voir rubrique 4.1). Dans un tel cas, un traitement contre les organismes à Gram négatif doit être initié simultanément.

Diarrhées et colites liées aux antibiotiques

Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées en association avec presque tous les antibactériens, y compris le linézolide. On devra donc tenir compte de cette donnée pour le diagnostic de tout patient présentant une diarrhée après l'administration d'un antibactérien, quel qu'il soit. La présence soupçonnée ou confirmée d'une colite liée aux antibiotiques peut justifier la cessation du linézolide. On doit alors mettre en place une prise en charge appropriée.

Des diarrhées liées aux antibiotiques et des colites liées aux antibiotiques, y compris des cas de colites pseudomembraneuses et diarrhées liées au *Clostridium difficile*, ont été rapportées en association avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques, y compris le linézolide, et peuvent varier d'une diarrhée bénigne à une colite mortelle. On devra donc tenir compte de cette donnée pour le diagnostic de tout patient chez qui une diarrhée grave se développe après l'administration de linézolide. Si l'on soupçonne ou confirme la présence de diarrhée liée aux antibiotiques ou de colite liée aux antibiotiques, on doit cesser immédiatement le traitement par les antibactériens, y compris le linézolide, et prendre immédiatement les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Les médicaments inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués dans une telle situation.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés lors de l'utilisation du linézolide. Si des signes et symptômes de l'acidose métabolique, y compris des nausées ou vomissements récurrents, des maux de ventre, un taux bas de bicarbonate ou l'hyperventilation, apparaissent chez un patient recevant du linézolide, on devra donner immédiatement les soins médicaux nécessaires. Si l'acidose lactique survient, on devra peser les bénéfices potentiels de la continuation du linézolide contre les risques possibles.

Dysfonctionnement mitochondrial

Le linézolide est un inhibiteur de la protéosynthèse mitochondriale. Des événements indésirables, tels que l'acidose lactique, l'anémie et la neuropathie (optique et périphérique) peuvent résulter de cette inhibition ; ils sont plus fréquents lorsque le médicament est utilisé pendant plus de 28 jours.

Syndrome sérotoninergique

Des rapports spontanés ont fait mention de cas de syndrome sérotoninergique liés à l'administration simultanée de linézolide et d'agents sérotoninergiques, y compris des antidépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), et des opioïdes (ex. buprénorphine) (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques est, par conséquent, contre-indiquée (voir rubrique 4.3), sauf dans les cas où une administration concomitante est essentielle. Dans un tel cas, on devra surveiller de près le patient pour détecter les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique, comme le dysfonctionnement cognitif, l'hyperpyrexie, l'hyperréflexie, et l'incoordination. S'il constate des signes ou symptômes, le médecin doit envisager de cesser l'un des agents, voire les deux ; en cas de cessation de l'agent sérotoninergique concomitant, des symptômes de cessation peuvent survenir.

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation du linézolide. Le linézolide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse. Si des signes ou des symptômes de rhabdomyolyse sont observés, l'administration du linézolide doit être

interrompue et un traitement approprié doit être 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 sériques de sodium chez les patients à risque d'hyponatrémie tels que les patients âgés ou chez les patients prenant des médicaments susceptibles d'abaisser les taux de sodium dans le sang (par ex., les diurétiques thiazidiques tels que l'hydrochlorothiazide).

Neuropathie optique et périphérique

Des neuropathies périphériques, ainsi que des neuropathies optiques et des névrites optiques, pouvant parfois progresser jusqu'à la perte de la vue, ont été rapportées chez des patients traités par le linézolide ; ces rapports concernent en premier lieu des patients traités pendant une durée dépassant la période maximale recommandée de 28 jours.

Tous les patients doivent recevoir la recommandation de rapporter tout symptôme de trouble de la vue, tels que les changements de l'acuité visuelle ou de la perception des couleurs, le fait de voir trouble ou un défaut du champ visuel. Dans un tel cas, une évaluation immédiate est recommandée, avec renvoi à un ophtalmologue selon le besoin. Pour tout patient prenant du linézolide pendant une durée dépassant la période maximale recommandée de 28 jours, on aura soin de surveiller régulièrement la fonction visuelle.

Si une neuropathie optique et périphérique survient, on devra peser les bénéfices potentiels de la continuation du linézolide contre les risques possibles.

Le risque de neuropathie peut être accru lorsque le linézolide est utilisé chez des patients qui prennent en même temps, ou ont pris récemment, des antimycobactériens destinés à traiter la tuberculose.

Convulsions

La survenue de convulsions a été rapportée chez des patients traités par le linézolide. Dans la plus grande partie de ces cas, on a rapporté des antécédents de crises convulsives, ou des facteurs de risques de telles crises. Les patients doivent être avertis d'informer leur médecin s'ils ont des antécédents de crises convulsives.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Le linézolide est un inhibiteur réversible et non sélectif de monoamine oxydase (MAO) ; cependant, aux doses utilisées pour le traitement antibactérien, il n'a pas d'effet antidépresseur. On dispose de données très limitées provenant d'études sur les interactions médicamenteuses et sur la sécurité du linézolide administré à des patients ayant des pathologies sous-jacentes ou prenant des médicaments concomitants qui pourraient leur faire courir un risque d'inhibition de la MAO. Par conséquent, le linézolide n'est pas recommandé pour une utilisation dans de telles circonstances si l'observation et la surveillance étroites du patient ne sont pas possibles (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Utilisation avec des aliments riches en tyramine

Les patients doivent être avertis de ne pas consommer de grandes quantités d'aliments riches en tyramine (voir rubrique 4.5).

Superinfection

Les effets du traitement par le linézolide sur la flore normale n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans des essais cliniques.

L'utilisation d'antibiotiques peut parfois avoir pour résultat une prolifération d'organismes qui n'y sont pas sensibles. Par exemple, sur les patients recevant les doses recommandées de linézolide durant les

essais cliniques, environ 3 % était frappé d'une candidose liée aux médicaments. Si une superinfection survient durant le traitement, on prendra les mesures qui s'imposent.

Populations spécifiques

Le linézolide doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, et uniquement lorsque l'on estime que l'avantage attendu l'emporte sur le risque théorique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Il est recommandé de donner le linézolide à des patients atteints d'insuffisance rénale grave uniquement lorsque l'avantage perçu l'emporte sur le risque théorique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Altération de la fertilité

Le linézolide a entraîné une diminution réversible de la fertilité et a induit une morphologie anormale des spermatozoïdes chez les rats mâles adultes à un niveau d'exposition pratiquement équivalent à celui attendu chez l'être humain ; les effets possibles du linézolide sur le système reproducteur masculin humain ne sont pas connus (voir rubrique 5.3).

Essais cliniques

La sécurité et l'efficacité du linézolide n'ont pas été démontrées pour l'administration sur une durée dépassant 28 jours. Les essais cliniques contrôlés n'incluaient pas de patients atteints des lésions diabétiques au pied, d'escarres de décubitus ou de lésions ischémiques, de brûlures graves ou de gangrène. Par conséquent, l'expérience applicable à l'utilisation du linézolide pour le traitement de ces maladies est limitée.

Linezolid Sandoz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le linézolide est un inhibiteur réversible et non sélectif de monoamine oxydase (MAO). On dispose de données très limitées provenant d'études sur les interactions médicamenteuses et sur la sécurité du linézolide administré à des patients prenant des médicaments concomitants qui pourraient leur faire courir un risque d'inhibition de la MAO. Par conséquent, le linézolide n'est pas recommandé pour une utilisation dans de telles circonstances si l'observation et la surveillance étroites du patient ne sont pas possibles (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions pouvant potentiellement provoquer des hausses de tension artérielle

Chez des volontaires en bonne santé normotendus, le linézolide exacerbe les augmentations de tension artérielle causées par la pseudoéphédrine et le chlorhydrate de phénylpropanolamine. L'administration simultanée de linézolide soit avec la pseudoéphédrine, soit avec le chlorhydrate de phénylpropanolamine avait pour résultat des augmentations moyennes de pression systolique de l'ordre de 30-40 mmHg, contre 11-15 mmHg pour le linézolide seul, 14-18 mmHg pour la pseudoéphédrine seule ou le chlorhydrate de phénylpropanolamine seul, et 8-11 mmHg pour le placebo. Les études similaires sur des sujets hypertendus n'ont pas encore eu lieu. Lorsqu'ils sont administrés simultanément avec le linézolide, les médicaments vasopresseurs, y compris les dopaminergiques, doivent être soumis à un dosage au plus près pour obtenir la réponse désirée.

Interactions sérotoninergiques potentielles

L'interaction médicament-médicament potentielle avec le dextrométhorphan a été étudiée chez des volontaires en bonne santé. Le dextrométhorphan (deux doses de 20 mg à 4 heures d'intervalle) était administré aux sujets soit avec, soit sans le linézolide. Aucun des effets du syndrome sérotoninergique

(confusion, délire, agitation, tremblements, rougeur, diaphorèse et hyperpyrexie) n'a été observé chez des sujets normaux ayant reçu le linézolide et le dextrométhorphan.

Expérience acquise depuis la mise sur le marché : on a rapporté dans le cas d'un seul patient des effets similaires à ceux du syndrome sérotoninergique alors qu'il prenait et du linézolide et du dextrométhorphan ; ces effets ont disparu à la cessation des deux médicaments.

Durant l'utilisation clinique du linézolide avec des agents sérotoninergiques, y compris des antidépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), et des opioïdes (ex. buprénorphine), des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés. Par conséquent, si l'administration simultanée reste contre-indiquée en général (voir rubrique 4.3), pour les patients dans le traitement desquels tant le linézolide que des agents sérotoninergiques sont essentiels, la prise en charge est décrite à la rubrique 4.4.

Utilisation avec des aliments riches en tyramine

Aucune réponse hypertendue significante n'a été observée chez des sujets recevant et du linézolide et de la tyramine en dose inférieure à 100 mg. Ceci semble indiquer qu'il suffit d'éviter d'absorber des quantités excessives d'aliments et boissons à teneur élevée en tyramine (tels que les fromages affinés, les extraits de levure, les boissons alcooliques non distillées et les produits au soja fermentés, tels que les sauces de soja).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Le linézolide n'est pas métabolisé dans une mesure détectable par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) et n'inhibe aucune des isoformes du CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) qui ont une signification clinique pour l'humain. De même, le linézolide n'induit pas les isoenzymes P540 chez les rats. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse induite par le CYP450 n'est à attendre pour le linézolide.

Rifampicine

L'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique du linézolide a été étudié chez seize volontaires adultes de sexe masculin, à qui des doses de 600 mg de linézolide ont été administrées deux fois par jour pendant 2,5 jours, avec et sans une dose journalière de rifampicine de 600 mg pendant 8 jours. La rifampicine diminuait le C_{max} et la SSC du linézolide d'en moyenne 21% [IC 90%, 15, 27] et d'en moyenne 32% [IC 90%, 27, 37], respectivement. Le mécanisme de l'interaction et sa signification clinique demeurent inconnus.

Warfarine

Lorsque la warfarine était ajoutée au traitement par le linézolide à l'état d'équilibre, on observait une réduction de 10 % dans le RNI après la co-administration, avec une réduction de 5 % dans le RNI SSC. On dispose de données insuffisantes sur des patients ayant reçu la warfarine et le linézolide simultanément pour estimer la signification clinique de ces observations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du linézolide chez la femme enceinte. Les études sur les animaux ont démontré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Un risque potentiel pour l'humain existe.

Le linézolide ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, sauf en cas de besoin clair, c'est-à-dire si l'avantage potentiel l'emporte sur le risque théorique.

Allaitement

Les données d'études sur les animaux suggèrent que le linézolide et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement doit être cessé avant l'administration et pendant toute sa durée.

Fertilité

Le linézolide causait une baisse de fertilité réversible et induisait une morphologie anormale du sperme chez le rat mâle adulte à des taux d'exposition approximativement égaux à ceux que l'on prévoit pour l'homme ; les effets possibles du linézolide sur le système reproducteur masculin ne sont pas connus (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être avertis de la possibilité d'étourdissements ou de symptômes de troubles de la vue (comme décrit aux rubriques 4.4 et 4.8) pendant qu'ils reçoivent le linézolide, et on leur recommandera d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes surviennent.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant fournit une liste des réactions indésirables au médicament ; leur fréquence a été calculée sur la base des données relevées pour tous les cas observés au cours d'études cliniques qui comprenaient plus de 6 000 patients adultes qui recevaient les doses recommandées de linézolide pendant une durée jusqu'à 28 jours.

Les réactions indésirables les plus souvent rapportées étaient une diarrhée (8,9 %), des nausées (6,9 %), des vomissements (4,3 %) et des céphalées (4,2 %).

Les effets indésirables les plus souvent rapportés entraînant la cessation du traitement étaient le mal de tête, la diarrhée, la nausée et le vomissement. Environ 3 % des patients ont cessé le traitement à cause d'un événement indésirable.

Les effets indésirables additionnels provenant de l'expérience acquise depuis la mise sur le marché sont énumérés dans le tableau.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par le linézolide, avec les fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Catégorie	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)	Très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Candidose, candidose orale, candidose vaginale, mycoses	Colite associée aux antibiotiques, notamment colite pseudomembraneuse*, vaginite			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombo- cytopenie*, anémie**†	Pancytopenie*, leucopénie*, neutropénie, éosinophilie	Anémie sidéro- blastique*		Myélosuppression*

Catégorie	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Anaphylaxie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie	Acidose lactique*		
Affections psychiatriques	Insomnie				
Affections du système nerveux	Mal de tête, altération du goût (goût métallique), vertiges	Convulsions*, neuropathie périphérique*, hypoesthésie, paresthésie			Syndrome sérotoninergique**
Affections oculaires		Neuropathie optique*, vision trouble*	Anomalie du champ visuel*		Névrite optique*, perte de la vue*, altération de l'acuité visuelle*, altération de la vue des couleurs*
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes			
Affections cardiaques		Arythmie (tachycardie)			
Affections vasculaires	Hypertension	Attaques ischémiques transitoires, phlébite, thrombophlébite			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales localisées ou généralisées, constipation, dyspepsie	Pancréatite, gastrite, distension abdominale, bouche sèche, glossite, fèces molles, stomatite, décoloration ou trouble de la langue	Décoloration superficielle des dents		
Affections hépatobiliaires	Test anormal de la fonction hépatique ; augmentation de AST, ALT ou phosphatase alcaline	Augmentation bilirubine totale			

Catégorie	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Prurit, rash	Angio-œdème, urticaire, dermatite, dermatite bulleuse, diaphorèse	Nécrolyse épidermique toxique [#] , syndrome de Stevens- Johnson [#] , vascularite d'hypersensibilité		Alopécie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Rhabdomyolyse*		
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de l'azote urémique	Insuffisance rénale, 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, douleur localisée	Frissons, fatigue, augmentation de la soif			

Catégorie	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations	<u>Chimie</u> Augmentation LDH, créatine kinase, lipase, amylase ou glucose non à jeun. Diminution protéine totale, albumine, sodium ou calcium. Augmentation ou diminution potassium ou bicarbonate. <u>Hématologie</u> Augmentation neutrophiles ou éosinophiles. Diminution hémoglobine, hémocrite ou globules rouge. Augmentation ou diminution plaquette ou globules blancs.	<u>Chimie</u> Augmentation sodium ou calcium. Diminution glucose non à jeun. Augmentation ou diminution chlorure. <u>Hématologie</u> Augmentation réticulocytes. Diminution neutrophiles.			

* voir rubrique 4.4.

** voir rubriques 4.3 et 4.5

fréquence des EI estimée à l'aide de la « règle de 3 ».

† voir plus bas

Les effets indésirables du linézolide suivants ont été considérés comme graves dans des cas rares : douleurs abdominales localisées, crises ischémiques passagères et hypertension.

† Dans des essais cliniques contrôlés dans lesquels le linézolide était administré sur une durée jusqu'à 28 jours, 2,0 % des patients ont rapportés de l'anémie. Dans un programme d'usage compassionnel, avec des patients atteints d'infections menaçant le pronostic vital et des comorbidités sous-jacentes, le pourcentage de patients chez lesquels une anémie se développait durant le traitement par le linézolide sur une durée ≤ 28 jours était de 2,5 % (33/1326), contre 12,3 % (53/430) lors d'un traitement sur > 28 jours. La proportions de cas d'anémie liée aux médicaments grave, et exigeant une transfusion, était de 9 % (3/33) chez les patients traités pendant ≤ 28 jours et de 15 % (8/53) chez ceux traités pendant > 28 jours.

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'essais cliniques basés sur plus de 500 patients pédiatriques (de la naissance à 17 ans) n'indiquent pas de différences dans le profil de sécurité du linézolide pour les patients pédiatriques par rapport aux adultes.

Déclaration d'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 l'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

Aucun antidote spécifique n'est connu.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, les informations suivantes peuvent être utiles :

Le traitement symptomatique est recommandé, avec maintien de la filtration glomérulaire. Environ 30 % d'une dose de linézolide est éliminé par une hémodialyse d'une durée de 3 heures, mais on ne dispose pas de données sur l'élimination du linézolide par dialyse péritonéale ou hémoperfusion. Les deux métabolites principaux du linézolide sont également éliminés, dans une certaine mesure, par l'hémodialyse.

Chez le rat, les signes de toxicité après des doses de 3000 mg/kg/jour de linézolide étaient la baisse d'activité et l'ataxie, alors que chez des chiens traités avec 2000 mg/kg/jour, on constatait des vomissements et tremblements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens

Code ATC : J01XX08

Propriétés générales

Le linézolide est un antibactérien de synthèse appartenant à une classe nouvelle d'antimicrobiens, les oxazolidinones. Il a une activité *in vitro* contre les bactéries et micro-organismes anaérobies à Gram positif. Le linézolide inhibe de façon sélective la protéosynthèse bactérienne, selon un mécanisme d'action unique. Spécifiquement, il lie un site sur le ribosome bactérien (23S sur la sous-unité 50S) et empêche la formation d'un complexe d'initiation 70S fonctionnel, qui est un composant essentiel du processus de traduction.

L'effet post-antibiotique (PAE) *in vitro* du linézolide pour *Staphylococcus aureus* était d'environ 2 heures. Mesuré dans des modèles animaux, le PAE *in vivo* était de 3,6 heures pour *Staphylococcus aureus* et de 3,9 heures pour *Streptococcus pneumoniae*. Dans les études sur les animaux, le paramètre pharmacodynamique clé pour l'efficacité était la durée pendant laquelle le taux plasmatique de linézolide dépasse la concentration inhibitrice minimale (CIM) pour l'organisme responsable de l'infection.

Seuils

Les seuils pour la concentration inhibitrice minimale (CIM) établis par le *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour les staphylocoques et les entérocoques sont : Sensible ≤ 4 mg/L et Résistant > 4 mg/L. Pour les streptocoques (y compris *S. pneumoniae*), les seuils

sont : Sensible ≤ 2 mg/L et Résistant > 4 mg/L. Les seuils de la CIM non liés à l'espèce sont : Sensible ≤ 2 mg/L et Résistant > 4 mg/L. Les seuils de la CIM non liés à l'espèce ont été déterminés principalement sur la base de données pharmacocinétiques / pharmacodynamiques et sont indépendants des distributions de la CIM pour des espèces spécifiques. Ces valeurs sont destinées à être utilisées pour les organismes auquel aucun seuil spécifique n'a été assigné, et non pour les espèces où les essais de sensibilité ne sont pas recommandés.

Sensibilité

La prévalence de résistances acquises peut varier dans l'espace et le temps pour certaines espèces ; il est souhaitable de réunir des informations locales sur les résistances, particulièrement face à des infections graves. Au besoin, on fera appel aux conseils d'experts en la matière, lorsque la prévalence locale de résistances est telle que l'utilité de l'agent, du moins contre certains types d'infection, est douteuse.

Catégorie
<p><u>Organismes sensibles</u></p> <p>Aérobies à Gram positif</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i>*</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>*</p> <p>Staphylocoques à coagulase négative</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Streptocoques du groupe C</p> <p>Streptocoques du groupe G</p> <p>Anaérobies à Gram positif</p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Peptostreptococcus anaerobius</i></p> <p><i>Peptostreptococcus species</i></p>
<p><u>Organismes résistants</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria species</i></p> <p>Enterobacteriaceae</p> <p><i>Pseudomonas species</i></p>

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

Alors que linézolide démontre une certaine activité *in vitro* contre *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, les données disponibles sont insuffisantes pour démontrer l'efficacité clinique.

Résistance

Résistance croisée

Le mécanisme d'action du linézolide est différent de celui d'autres classes d'antibiotiques. Des études *in vitro* sur des isolats clinique (y compris des staphylocoques résistants à la méticilline, des entérocoques résistants à la vancomycine et des streptocoques résistants à la pénicilline et l'érythromycine) indiquent que le linézolide est en général actif contre les organismes qui sont résistants à une ou plusieurs classes d'agents antimicrobiens.

La résistance au linézolide est liée à des mutations ponctuelles sur l'ARNr 23S.

Comme documenté pour d'autres antibiotiques lors de l'usage chez des patients atteints d'infections difficiles à traiter et/ou sur des durées prolongées, on a observé avec le linézolide l'émergence de diminutions de sensibilité. La résistance au linézolide a été rapportée pour des entérocoques, pour *Staphylococcus aureus* et pour des staphylocoques à coagulase négative. Elle est en général liée à des traitements de durée prolongée et à la présence de matériaux prothétiques ou d'abcès non drainés. Lorsque la présence d'organismes résistants aux antibiotiques est constatée en milieu hospitalier, l'importance des politiques de maîtrise des infections est à souligner.

Données provenant d'essais cliniques

Études sur la population pédiatrique :

Dans une étude ouverte, l'efficacité du linézolide (10 mg/kg q8h) a été comparée à celle de la vancomycine (10-15 mg/kg q6-24h) pour le traitement d'infections causée par des pathogènes à Gram positif ayant une résistance soupçonnée ou prouvée (y compris la pneumonie nosocomiale, des infections compliquées de la peau et des structures cutanées, des bactériémies liées au cathéter, des bactériémies de source inconnue et d'autres infections) chez des enfants de la naissance à 11 ans. Les taux de guérison clinique dans la population pouvant être évaluée cliniquement étaient de 89,3 % (134/150) et 84,5 % (60/71) pour le linézolide et la vancomycine, respectivement (IC 95 % : -4,9, 14,6).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linezolid Sandoz contient principalement du (s)-linézolide, qui a une activité biologique et est métabolisé pour former des dérivés inactifs.

Absorption

Une dose de linézolide administrée par voie orale est métabolisée rapidement et largement. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints 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 %). L'absorption n'est pas affectée de façon significative par la nourriture, et l'absorption d'une suspension par voie orale est similaire à celle obtenue avec des comprimés pelliculés.

Les concentrations plasmiqes de linézolide, C_{max} et C_{min} (moyenne et [DS]) à l'état d'équilibre, après une dose intraveineuse de 600 mg deux fois par jour, ont été déterminées à 15,1 [2,5] mg/l et 3,68 [2,68] mg/l, respectivement.

Dans une autre étude, les concentrations plasmiqes de linézolide, C_{max} et C_{min} à l'état d'équilibre, après une dose intraveineuse de 600 mg deux fois par jour, ont été déterminées à 21,2 [5,8] mg/l et 6,15 [2,94] mg/l, respectivement. L'état d'équilibre était atteint au deuxième jour du traitement.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en moyenne de 40-50 litres chez l'adulte en bonne santé, il est approximativement égal à la quantité d'eau totale du corps. La liaison des protéines plasmatiques est d'environ 31 %, et non dépendante de la concentration.

Les concentrations de linézolide dans différents liquides ont été déterminées chez un nombre limité de sujets dans des études sur des volontaires après l'administration de plusieurs doses. Les rapports du linézolide dans la salive et la sueur respectivement étaient de 1,2:1,0 et 0,55:1,0 par rapport au plasma. Les rapports pour le liquide de la couche épithéliale et des cellules alvéolaires des poumons étaient de 4,5:1,0 à l'état d'équilibre et de 0,15:1,0 à C_{max} . Dans une étude de modeste envergure avec des shunts ventricule-péritoine et des méninges essentiellement non enflammées, le rapport du linézolide dans le liquide céphalorachidien par rapport au plasma était de 0,7:1,0 à C_{max} .

Biotransformation

Le linézolide est métabolisé en premier lieu par oxydation de l'anneau morpholine, avec pour résultat principal la formation de deux dérivés inactifs de l'acide carboxylique à anneau ouvert, le métabolite acide aminoéthoxyacétique (PNU-142300) et le métabolite hydroxyéthyl glycine (PNU-142586). Le métabolite hydroxyéthyl glycine (PNU-142586) est le métabolite humain prédominant ; on le croit formé par un processus non enzymatique. Le métabolite acide aminoéthoxyacétique (PNU-142300) est moins abondant. D'autres métabolites mineurs, inactifs, ont été caractérisés.

Élimination

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, ou ayant une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est éliminé principalement dans l'urine sous la forme de PNU-142586 (40 %), du médicament tel quel (30 %) et de PNU-142300 (10%). Le médicament tel quel ne se retrouve pratiquement pas dans les fèces, alors qu'on y détecte environ 6 % de chaque dose sous forme de PNU-142586 et 3 % sous forme de PNU-142300. La demi-vie d'élimination du linézolide est de 5-7 heures en moyenne.

Environ 65 % de l'élimination totale du linézolide a lieu par voie non rénale. Un léger degré de non linéarité dans l'élimination s'observe lorsque les doses de linézolide augmentent. Il semble dû à une élimination rénale et non rénale plus faible aux concentrations de linézolide plus élevées. Cependant, la différence d'élimination est faible et n'est pas reflétée dans la demi-vie d'élimination apparente.

Populations spéciales

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Après des doses uniques de 600 mg, on a observé une augmentation de 7-8 fois dans l'exposition aux deux métabolites primaires du linézolide dans le plasma des patients atteints d'insuffisance rénale grave (c'est-à-dire dont la clairance de la créatinine < 30 ml/min). Cependant, on n'a pas constaté d'augmentation de la SSC du médicament proprement dit. Bien que les métabolites primaires du linézolide soient éliminés par la dialyse dans une certaine mesure, cependant, après des doses uniques de 600 mg, les concentrations de ces métabolites après la dialyse demeurent nettement plus élevées que celles que l'on observe chez les patients dont la fonction rénale est normale ou ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez 24 patients ayant une insuffisance rénale grave, dont 21 sous hémodialyse régulière, les concentrations plasmatiques de pointe des deux principaux métabolites suite à un dosage durant plusieurs jours étaient environ 10 fois celles de patient ayant une fonction rénale normale. Les taux plasmatiques de pointe du linézolide n'étaient pas affectés.

La signification clinique de ces observations n'a pas été établie, étant donné que les données de sécurité disponibles actuellement sont limitées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique du linézolide, de PNU-142300 et de PNU-142586 n'est pas altérée chez des patients ayant une d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique du linézolide des patients ayant une d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh classe C) n'a pas été évaluée. Cependant, comme le linézolide est métabolisé par un processus non enzymatique, on peut s'attendre à ce que le trouble de la fonction hépatique n'ait pas d'effet significatif sur son métabolisme (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique (< 18 ans)

Les données sur la sécurité et l'efficacité du linézolide chez les enfants et les adolescents (âgés de < 18 ans) sont insuffisantes, et l'utilisation du linézolide n'est donc pas recommandée pour ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). D'autres études sont nécessaires pour établir des recommandations pour un dosage sûr et efficace. Les études pharmacocinétiques indiquent qu'à la suite de doses uniques et multiples administrées à des enfants (âgés de 1 semaine à 12 ans), l'élimination du linézolide (sur la

base du poids corporel) est plus grande chez les patients pédiatriques que chez les adultes, mais diminuait avec l'augmentation de l'âge.

Chez des enfants âgés de 1 semaine à 12 ans, l'administration de 10 mg/kg toutes les 8 heures chaque jour donnait des expositions correspondant approximativement à celles de 600 mg deux fois par jour chez les adultes.

Chez les nouveau-nés jusqu'à 1 semaine d'âge, l'élimination systémique du linézolide (sur la base du poids corporel) augmente rapidement durant la première semaine de vie. Par conséquent, des nouveau-nés auxquels on donne 10 mg/kg toutes les 8 heures subiront la plus forte exposition systémique durant le premier jour après la naissance. Cependant, on ne s'attend pas à une accumulation excessive avec un tel dosage durant la première semaine de vie, car l'élimination augmente rapidement durant cette période.

Chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans), la pharmacocinétique du linézolide était similaire à celle des adultes après une dose de 600 mg. Par conséquent, des adolescents auxquels on donne 600 mg/kg toutes les 12 heures subiront une exposition similaire à celle d'adultes recevant la même dose.

Chez les patients pédiatriques avec des shunts ventricule-péritoine auxquels on administrait 10 mg/kg de linézolide, soit toutes les 12 heures, soit toutes les 8 heures, des concentrations variables de linézolide ont été observées dans le liquide céphalorachidien après des doses de linézolide soit uniques, soit multiples. On n'a pas pu obtenir ou maintenir des concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien. Par conséquent, l'utilisation du linézolide pour le traitement présomptif de patients pédiatriques atteints d'infections du système nerveux central n'est pas recommandée.

Patients âgés

La pharmacocinétique du linézolide ne présente pas d'altérations significatives chez les patients de 65 ans et davantage.

Sujets de sexe féminin

La distribution du volume est légèrement inférieure chez les femmes par rapport aux hommes, et l'élimination moyenne est plus faible d'environ 20 % après correction pour le poids corporel. Les concentrations dans le plasma sont plus élevées chez les femmes, ce qui peut être attribué en partie aux différences de poids corporel. Cependant, comme la demi-vie du linézolide ne diffère pas de façon significative chez les femmes et les hommes, on ne s'attend pas à ce que les concentrations plasmatiques s'élèvent de beaucoup en dessus des concentrations dont on sait qu'elles sont bien supportées ; il n'y a donc pas besoin d'adapter les doses.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat mâle, à des expositions approximativement égales à celles auxquelles on s'attend pour l'homme, le linézolide diminue la fertilité et la performance reproductrice. Chez l'animal ayant atteint sa maturité sexuelle, ces effets étaient réversibles. Cependant, effets étaient irréversibles chez les juvéniles traités au linézolide sur presque toute la durée de leur maturation sexuelle. On a observé des anomalies dans la morphologie du sperme dans les testicules de rats adultes mâles, ainsi que l'hyperplasie et l'hypertrophie des cellules épithéliales dans l'épididyme. Le linézolide semble avoir un effet sur la maturation des spermatozoïdes du rat. La supplémentation en testostérone n'avait pas d'effet sur les effets du linézolide sur la fertilité. Chez des chiens traités pendant 1 mois, on n'a pas observé d'hypertrophie dans l'épididyme, mais on a mesuré des changements de poids de la prostate, des testicules et de l'épididyme.

Des études de toxicité pour la reproduction chez les souris et les rats n'ont pas démontré d'effet tératogène à des exposition équivalant à 4 fois celles auxquelles on s'attend pour l'humain. Les mêmes concentrations de linézolide causaient une toxicité maternelle chez la souris et étaient liées à une

augmentation de la mortalité des embryons, y compris la perte totale de la nichée, la baisse du poids corporel du fœtus et l'exacerbation de la prédisposition génétique normale aux variations sternales de la souche de souris. Chez le rat, on a noté une légère toxicité maternelle à des expositions inférieures aux expositions cliniques attendues. On a observé une légère toxicité fœtale, se manifestant par une baisse du poids corporel des fœtus, une réduction de l'ossification des sternèbres, une baisse de survie des ratons et de légers retards de maturation. Lors de l'accouplement, ces mêmes ratons montrent des signes d'une augmentation réversible et liée à la dose des pertes avant implantation avec une baisse correspondante de la fertilité. Chez le lapin, on a observé une baisse du poids corporel des fœtus seulement en présence de toxicité maternelle (signalée par les signes cliniques d'un gain réduit de poids corporel et d'une baisse de la prise alimentaire) à une exposition faible, correspondant à 0,06 fois l'exposition humaine attendue sur la base des SSC. L'espèce utilisée est connue pour sa sensibilité aux antibiotiques.

Le linézolide et ses métabolites étaient sécrétés dans le lait de rattes allaitantes, et les concentrations observées étaient supérieures à celles du plasma maternel.

Le linézolide a causé une myélosuppression réversible chez les rats et les chiens.

Chez des rats auxquels le linézolide était administré par voie orale pendant 6 mois, on a observé une dégénérescence axonale des nerfs sciatiques non réversible, minime à légère, avec des doses de 80 mg/kg/jour ; on a également observé une dégénérescence minime du nerf sciatique chez 1 mâle, avec ce niveau de dosage, lors d'une nécropsie intermédiaire à 3 mois. Une évaluation morphologique sensible de tissus fixés par perfusion a été exécutée pour étudier les indications de dégénérescence du nerf optique. On a trouvé une dégénérescence minime à modérée du nerf optique chez 2 de 3 rats mâles après 6 mois de dosage, mais la relation directe avec le médicament était équivoque à cause de la nature aiguë du phénomène et de sa distribution asymétrique. La dégénérescence observée du nerf optique était comparable, microscopiquement, à la dégénérescence unilatérale spontanée du nerf optique rapportée chez des rats d'un certain âge, et elle pourrait être une exacerbation d'un changement de fond ordinaire.

Les données précliniques, basées sur des études conventionnelles de toxicité et de génotoxicité à doses répétées, n'ont révélé aucun danger particulier pour les humains autres que ceux traités dans les autres rubriques de ce Résumé des caractéristiques du produit. On n'a pas effectué d'études sur le potentiel carcinogène/oncogène, au vu de la durée brève des traitements et de l'absence de génotoxicité dans l'éventail standard d'études.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé (intérieur) :

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Carboxyméthylamidon sodique type A

Hydroxypropyl cellulose

Stéarate de magnésium

Comprimé (pellicule) :

Hypromellose (E 464)

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol (E 1521)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette OPA/Alu/PVC/Alu :

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60, 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE460444

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

Date de première autorisation : 11 juillet 2014

Date de renouvellement de l'autorisation : 10 décembre 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 01/2025