

BEL 26C05**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zyvoxid 100 mg/5 ml granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution au moyen de 123 ml d'eau, chaque 5 ml contient 100 mg de linézolide.

Excipients à effet notoire: chaque 5 ml contient également 1 052,9 mg de sucrose, 500 mg de mannitol (E421), 35,0 mg d'aspartame (E951), 11,4 mg de sodium, pas plus de 16,8 mg de fructose, pas plus de 43,8 mg de sorbitol (E420), 10 mg de benzoate de sodium (E211), pas plus de 1 mg d'éthanol, équivalent à 1 mg/5 ml (0,02 % p/v).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulat/poudre de couleur blanche à jaune-orange, peut contenir des grumeaux blancs à jaune-orange ou des grumeaux blancs à jaune-orange-brun. Granulés parfumés à l'orange.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Pneumonie nosocomiale
Pneumonie extrahospitalière

Zyvoxid est indiqué chez l'adulte dans le traitement des pneumonies extrahospitalières et nosocomiales que l'on sait ou soupçonne être causées par des bactéries à Gram positif sensibles. Pour déterminer si Zyvoxid est un traitement adéquat, on tiendra compte des résultats des tests microbiologiques ou des informations concernant la prévalence des résistances aux antibactériens parmi les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1 pour les organismes appropriés).

Le linézolide n'est pas actif contre les infections causées par des pathogènes à Gram négatif. Un traitement spécifique contre les organismes à Gram négatif doit être initié 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.).

Zyvoxid n'est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous **que** quand un test microbiologique a établi que l'infection est causée par une bactérie à Gram positif sensible.

Le linézolide n'est pas actif contre les infections causées par des pathogènes à Gram négatif. Le linézolide ne doit être utilisé chez les patients atteints d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous présentant une co-infection connue ou possible avec des organismes à Gram négatif **que**

s'il n'y a pas d'autre option thérapeutique disponible (voir rubrique 4.4). Dans ces circonstances, un traitement contre les organismes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante.

Le traitement par linézolide ne sera instauré qu'en milieu hospitalier, après avis d'un spécialiste compétent tel qu'un microbiologiste ou un spécialiste en maladies infectieuses.

On respectera les recommandations officielles en matière d'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Zyvoxid solution pour perfusion, comprimés pelliculés ou suspension buvable peut être utilisé en première intention. Les patients qui commencent le traitement par voie parentérale peuvent passer à l'une des deux formes orales lorsque cliniquement indiqué. Dans ces circonstances, aucune adaptation des doses n'est requise puisque le linézolide a une biodisponibilité orale de pratiquement 100%.

Posologie recommandée et durée du traitement chez l'adulte

La durée du traitement est fonction du pathogène, du site d'infection, de la sévérité de l'infection et de la réponse clinique du patient.

Les recommandations suivantes en matière de durée du traitement reflètent celles suivies dans les études cliniques. Des traitements plus courts peuvent convenir dans certains types d'infections mais ils n'ont pas été évalués lors d'études cliniques.

La durée maximale du traitement est de 28 jours. La sécurité et l'efficacité de l'administration du linézolide 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 requise pour les infections associées à une bactériémie concomitante.

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 2 x par jour	10-14 jours consécutifs
Pneumonie extrahospitalière		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	600 mg 2 x par jour	

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du linézolide chez les enfants d'âge < 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 sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie n'est requise.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est requise (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ ml/min.)

Aucune adaptation de la posologie n'est requise. La signification clinique d'une exposition supérieure (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas connue. Pour cela, le linézolide sera utilisé avec une prudence

particulière chez ces patients et uniquement lorsque le bénéfice escompté paraît supérieur au risque théorique.

Comme quelque 30% de la dose de linézolide sont éliminés pendant une hémodialyse de 3 heures, le linézolide sera administré après la dialyse chez les patients qui reçoivent un tel traitement. Les principaux métabolites du linézolide sont en partie éliminés par l'hémodialyse mais les concentrations de ces métabolites restent nettement plus élevées après dialyse, que celles observées chez les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Pour cela, linézolide sera utilisé avec une prudence particulière chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère traités par dialyse et uniquement lorsque le bénéfice escompté paraît supérieur au risque théorique.

Pour l'instant, on ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration de linézolide chez les patients traités par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou recevant d'autres traitements (autres que l'hémodialyse) pour insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est requise. Cependant, les données cliniques sont limitées et il est recommandé de n'utiliser le linézolide chez ces patients que lorsque le bénéfice escompté paraît supérieur au risque théorique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

La posologie recommandée sera administrée par voie orale, deux fois par jour.

Voie d'administration: voie orale

La suspension orale peut être prise avec ou sans nourriture

30 ml de suspension reconstituée (6 cuillerées à 5 ml) représentent une dose de 600 mg.

Après reconstitution, le médicament a l'aspect d'une suspension blanche à jaune-orange.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au linézolide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le linézolide ne sera pas utilisé chez les patients recevant un quelconque médicament inhibiteur de la monoamine oxydase A ou B (phénelzine, isocarboxacide, sélégiline, moclobémide) ou dans les deux semaines suivant la prise de ces médicaments.

En l'absence d'équipements permettant l'observation et la surveillance étroites de la tension artérielle, le linézolide ne sera pas administré à des patients présentant les pathologies cliniques sous-jacentes suivantes ou recevant les traitements concomitants suivants:

- Patients présentant une hypertension non contrôlée, un phéochromocytome, un carcinoïde, une thyrotoxicose, une dépression bipolaire, un trouble schizo-affectif, des états confusionnels aigus.
- Patients recevant l'un des médicaments suivants: inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (voir rubrique 4.4), antidépresseurs tricycliques, agonistes du récepteur 5-HT₁ de la sérotonine (triptans), sympathicomimétiques directs et indirects (dont les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudo-éphédrine et la phénylpropanolamine), vasopresseurs (par ex. adrénaline, noradrénaline), substances dopaminergiques (par ex. dopamine, dobutamine), péthidine et buspirone.

Les données chez les animaux suggèrent que le linézolide et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Dès lors, l'allaitement maternel devra être interrompu avant et pendant l'administration (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Une myélosuppression (incluant anémie, leucopénie, pancytopenie et thrombocytopénie) a été décrite chez des patients sous linézolide. Dans les cas où l'issue est connue, les paramètres hématologiques affectés sont, à l'arrêt du traitement, revenus à leurs valeurs d'avant traitement. Le risque d'apparition de ces effets semble lié à la durée du traitement. Les patients âgés traités par linézolide peuvent courir un plus grand risque d'avoir une dyscrasie sanguine que les patients plus jeunes. La thrombocytopénie peut être plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, qu'ils soient ou non sous dialyse, et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Dès lors, une surveillance étroite de la formule sanguine est recommandée chez les patients qui présentent une anémie, une granulocytopénie ou une thrombocytopénie préexistante, chez les patients qui reçoivent des traitements simultanés susceptibles d'abaisser les taux d'hémoglobine, de déprimer la numération globulaire ou d'avoir un effet négatif sur le taux de plaquettes ou la fonction plaquettaire, chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère, ou chez les patients qui reçoivent plus de 10-14 jours de traitement. Chez ces patients, le linézolide ne sera administré que s'il est possible de surveiller étroitement les taux d'hémoglobine, la numération globulaire et le taux de plaquettes.

Si une myélosuppression significative apparaît pendant le traitement par linézolide, le traitement devra être interrompu sauf si sa poursuite est jugée absolument nécessaire. Dans ce cas, on implémentera une surveillance intensive de la formule sanguine ainsi que les stratégies thérapeutiques appropriées.

En outre, il est recommandé de surveiller chaque semaine l'hémogramme complet (y compris les taux d'hémoglobine, de plaquettes et la formule leucocytaire totale et différentielle) chez les patients recevant du linézolide, quelle que soit leur formule sanguine initiale.

Dans des études lors d'usage compassionnel du produit, une incidence plus élevée d'anémie grave a été rapportée chez les patients ayant reçu le linézolide pendant plus longtemps que la durée maximale recommandée de 28 jours. Ces patients ont eu plus souvent besoin de transfusions sanguines. Des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont également été rapportés depuis la commercialisation du produit, avec un nombre de cas plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement par linézolide pendant plus de 28 jours.

Des cas d'anémie sidéroblastique ont été rapportés depuis la commercialisation du produit. Dans les cas où le délai du début était connu, la plupart des patients avaient reçu un traitement par linézolide pendant plus de 28 jours. La plupart des patients se remettaient complètement ou partiellement après l'arrêt du traitement par linézolide avec ou sans traitement de leur anémie.

Disproportion de la mortalité dans un essai clinique avec des patients atteints d'infections à Gram positif de la circulation sanguine sur cathéter

Un taux de mortalité supérieur a été observé chez les patients traités par linézolide, comparativement à ceux traités par vancomycine/dicloxacilline/oxacilline, dans une étude ouverte chez des patients gravement malades atteints d'infections sur cathéter intravasculaire [78/363 (21,5%) contre 58/363 (16,0%)]. Le principal facteur influant sur le taux de mortalité était le statut d'infection à Gram positif au début de l'étude. Les taux de mortalité étaient similaires chez les patients atteints d'infections causées uniquement par des organismes à Gram positif, (odds ratio: 0,96; intervalle de confiance à 95%: 0,58-1,59), mais étaient significativement plus élevés ($p=0,0162$) dans le groupe traité par linézolide chez les patients infectés par tout autre agent pathogène ou non infectés au début de l'étude (odds ratio: 2,48, intervalle de confiance à 95%: 1,38-4,46). La plus grande différence était observée pendant l'étude et dans les 7 jours suivant l'arrêt du médicament étudié. Les patients du groupe

linézolide étaient plus nombreux à développer des pathogènes à Gram négatif au cours de l'étude et à décéder d'infections causées par des pathogènes à Gram négatif et d'infections polymicrobiennes. Par conséquent, chez les patients atteints d'infections cutanées et des tissus mous compliquées, le linézolide doit être utilisé uniquement en présence d'une co-infection avérée ou suspectée par des organismes à Gram négatif lorsqu'aucune autre option thérapeutique n'est disponible (voir rubrique 4.1). Dans ces circonstances, un traitement contre les organismes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante.

Diarrhée et colite associées aux antibiotiques

Des cas de diarrhée associée aux antibiotiques et de colite associée aux antibiotiques, y compris colite pseudo-membraneuse et diarrhée associée au *Clostridium difficile*, ont été rapportés en association avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques, y compris le linézolide, et peuvent, en termes de sévérité, aller d'une diarrhée légère à une colite fatale. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée sévère pendant ou après l'utilisation de linézolide. Si une diarrhée associée aux antibiotiques ou une colite associée aux antibiotiques est suspectée ou confirmée, le traitement en cours par antibactériens, y compris par linézolide, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être instaurées immédiatement. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés suite à l'utilisation de linézolide. Les patients qui développent des signes et des symptômes d'acidose métabolique, incluant nausées ou vomissements récurrents, douleurs abdominales, faible taux de bicarbonates ou hyperventilation lors d'un traitement par linézolide, requièrent une attention médicale immédiate. Si de l'acidose lactique apparaît, la poursuite de l'utilisation du linézolide devra être mise en balance avec les risques potentiels.

Dysfonctionnement mitochondrial

Linézolide inhibe la synthèse des protéines mitochondriales. Les effets secondaires, tels que l'acidose lactique, l'anémie et la neuropathie (optique et périphérique) peuvent se produire suite à cette inhibition; ces événements sont plus fréquents quand le médicament est utilisé pendant plus de 28 jours.

Syndrome sérotoninergique

Des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique associé à l'administration concomitante de linézolide et de sérotoninergiques, y compris d'antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'opioïdes, ont été mentionnés (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de linézolide et de sérotoninergiques est dès lors contre-indiquée (voir rubrique 4.3), excepté lorsque l'administration de linézolide et de sérotoninergiques concomitants est essentielle. Dans ces cas, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de syndrome sérotoninergique tels que dysfonction cognitive, hyperpyrexie, hyperreflexie et incoordination. Si des signes ou des symptômes apparaissent, les médecins doivent envisager d'interrompre un ou les deux médicaments; si le sérotoninergique concomitant est arrêté, des symptômes de manque pourraient se produire.

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 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

Une neuropathie périphérique ainsi qu'une neuropathie optique et une neurite optique, évoluant parfois vers une perte de la vision, ont été rapportées chez des patients traités avec le Zyvoxid; ces rapports concernaient essentiellement des patients traités pendant plus longtemps que la durée maximale recommandée de 28 jours.

Il faut conseiller à tous les patients de signaler les symptômes de troubles visuels, tels que modifications de l'acuité visuelle, modifications de la perception des couleurs, vision trouble ou anomalie du champ visuel. Dans de tels cas, un examen est recommandé dans les plus brefs délais avec renvoi à un ophtalmologue si nécessaire. La fonction visuelle de tout patient prenant le Zyvoxid plus longtemps que les 28 jours recommandés, doit être contrôlée régulièrement.

Si une neuropathie périphérique ou optique se produit, la poursuite de l'utilisation du Zyvoxid devra être mise en balance avec les risques potentiels.

Il peut y avoir un risque augmenté de neuropathies lorsque le linézolide est utilisé chez des patients qui prennent simultanément ou ont pris récemment des agents antimycobactériens pour le traitement de la tuberculose.

Convulsions

Des convulsions ont été signalées chez des patients traités avec le Zyvoxid. Dans la plupart de ces cas, des antécédents de crises épileptiques ou des facteurs de risque de crise épileptique ont été signalés. Il doit être recommandé aux patients d'informer leur médecin s'ils ont des antécédents de crises épileptiques.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le linézolide est un inhibiteur réversible non-sélectif de la monoamine-oxydase (IMAO); toutefois, aux doses utilisées en traitement antibactérien, il n'a aucun effet antidépresseur. On dispose de très peu de données concernant les interactions médicamenteuses et la sécurité du linézolide administré à des patients présentant des pathologies sous-jacentes et/ou recevant des traitements médicamenteux concomitants susceptibles de comporter un risque suite à l'inhibition des MAO. L'utilisation du linézolide est dès lors déconseillée dans ces circonstances, sauf s'il est possible d'observer et de surveiller étroitement le patient (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Utilisation avec des aliments riches en tyramine

On recommandera aux patients d'éviter la consommation de grandes quantités d'aliments riches en tyramine (voir rubrique 4.5).

Surinfection

Les effets d'un traitement par linézolide sur la flore normale n'ont pas été évalués dans le contexte d'études cliniques.

L'utilisation d'antibiotiques peut parfois entraîner la prolifération d'organismes non-sensibles. Quelque 3% des patients recevant les doses recommandées de linézolide ont ainsi présenté une candidose liée à l'utilisation du médicament lors des études cliniques. En cas de surinfection survenant en cours de traitement, on prendra les mesures adéquates.

Populations spéciales

Le linézolide sera utilisé avec une prudence particulière chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et uniquement lorsque le bénéfice escompté paraît supérieur au risque théorique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Le linézolide ne sera administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère que lorsque le bénéfice escompté paraît supérieur au 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 administré pendant plus de 28 jours n'ont pas été établies.

Les études cliniques contrôlées n'incluaient pas de patients présentant des lésions du pied diabétiques, des lésions de décubitus ou ischémiques, des brûlures sévères ou une gangrène. L'expérience du linézolide dans ces conditions est dès lors limitée.

Excipients

Aspartame

La suspension orale reconstituée contient de l'aspartame (voir rubrique 2) qui constitue une source de phénylalanine équivalant à 20 mg/5 ml. Dès lors, cette forme peut être nocive pour des personnes souffrant de phénylcétonurie (PCU). Chez les patients souffrant de phénylcétonurie, on recommande Zyvoxid solution pour perfusion ou comprimés.

Fructose, sorbitol, sucrose, mannitol

La suspension contient également du sucrose, du fructose, du sorbitol (qui est une source de fructose) et du mannitol (voir rubrique 2). Elle ne devrait donc pas être administrée à des patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose (IHF), de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Les produits oraux contenant du fructose peuvent endommager les dents lorsqu'ils sont utilisés fréquemment ou sur une longue période (par ex., pendant deux semaines ou plus).

En raison de sa teneur en mannitol et en sorbitol, la suspension orale peut avoir un léger effet laxatif.

Sodium

Ce médicament contient 11,4 mg de sodium (voir rubrique 2) par dose de 5 ml, ce qui équivaut à 0,57 % de l'apport quotidien recommandé (AQR) par l'OMS maximal de 2 g de sodium par adulte. La teneur en sodium devra être prise en considération chez les patients sous régime hyposodé.

Benzoate de sodium

Ce médicament contient du benzoate de sodium (voir rubrique 2). Les benzoates peuvent augmenter les taux de bilirubine non conjuguée en déplaçant la bilirubine de l'albumine, ce qui peut accroître le risque d'ictère néonatal. L'hyperbilirubinémie néonatale peut entraîner un ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral) et une encéphalopathie.

Ethanol

Ce médicament ne contient pas plus de 1 mg d'éthanol (voir rubrique 2) par dose de 5 ml, ce qui équivaut à moins de 0,025 ml de bière ou 0,01 ml de vin. La faible quantité d'éthanol contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le linézolide est un inhibiteur réversible non-sélectif de la monoamine-oxydase (IMAO). On dispose de très peu de données concernant les interactions médicamenteuses et la sécurité du linézolide administré à des patients recevant des traitements médicamenteux concomitants susceptibles de comporter un risque suite à l'inhibition des MAO. L'utilisation du linézolide est dès lors déconseillée dans ces circonstances, sauf s'il est possible de surveiller étroitement le receveur (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions potentielles produisant une augmentation de la tension artérielle

Chez des volontaires normotendus en bonne santé, le linézolide a accentué l'augmentation de la tension artérielle induite par la pseudo-éphédrine et le chlorhydrate de phénylpropanolamine. L'administration simultanée de linézolide et de pseudo-éphédrine ou de phénylpropanolamine a entraîné une augmentation moyenne de la tension artérielle systolique de l'ordre de 30-40 mm Hg contre 11-15 mm Hg sous linézolide seul, 14-18 mm Hg sous pseudo-éphédrine ou phénylpropanolamine seule et 8-11 mm Hg sous placebo. Des études de ce type n'ont pas été conduites chez des sujets hypertendus. Il est recommandé d'adapter les doses de vasopresseurs, y compris les substances dopaminergiques, afin d'obtenir la réponse souhaitée en cas de co-administration avec du linézolide.

Interactions sérotoninergiques potentielles

L'interaction médicamenteuse potentielle avec le dextrométhorphan a été étudiée chez des volontaires en bonne santé. Les sujets ont reçu du dextrométhorphan (2 doses de 20 mg administrées à 4 heures d'intervalle) avec et sans linézolide. Aucun effet du syndrome sérotoninergique (confusion, délire, agitation, tremblements, rougeur du visage, diaphorèse et hyperpyrexie) n'a été observé chez les sujets normaux recevant du linézolide et du dextrométhorphan.

Expérience post-marketing: il y a eu un rapport d'un patient ayant présenté des effets de type syndrome sérotoninergique durant le traitement sous linézolide et dextrométhorphan, qui ont disparu à l'arrêt des deux médicaments.

Lors de l'utilisation clinique du linézolide avec des sérotoninergiques, y compris des antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des opioïdes, des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés. C'est la raison pour laquelle, l'administration concomitante de ces produits étant contre-indiquée (voir rubrique 4.3), la prise en charge des patients chez qui le traitement par linézolide et sérotoninergiques est essentiel est décrite à la rubrique 4.4.

Utilisation avec des aliments riches en tyramine

Aucune réponse vasopressive significative n'a été observée chez les sujets recevant à la fois du linézolide et moins de 100 mg de tyramine. Ceci suggère qu'il suffit d'éviter d'ingérer des quantités excessives d'aliments et de boissons ayant une teneur élevée en tyramine (fromages faits, extraits de levure, boissons alcooliques non distillées, produits à base de fèves de soja fermentées comme la sauce soja).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Le linézolide n'est pas métabolisé de manière perceptible par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) et il n'inhibe aucun des isomorphes cliniquement significatifs du CYP humain (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). De même, le linézolide n'induit pas les iso-enzymes P450 chez le rat. Dès lors, aucune interaction médicamenteuse induite par le CYP450 n'est attendue avec le linézolide.

Rifampicine

L'effet de la rifampicine sur les paramètres pharmacocinétiques du linézolide a été étudié chez seize volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé, qui ont reçu du linézolide 600 mg deux fois par jour pendant 2,5 jours avec ou sans rifampicine 600 mg une fois par jour pendant 8 jours. La rifampicine a réduit la C_{max} et l'ASC du linézolide respectivement de 21% [IC à 90% 15, 27] et 32% [IC à 90% 27, 37] en moyenne. Le mécanisme de cette interaction et sa signification clinique ne sont pas connus.

Warfarine

Lors de l'adjonction de warfarine à un traitement par linézolide à l'état d'équilibre, on a observé une diminution de 10% de l'INR maximal moyen en cas de co-administration, avec une diminution de 5% de l'INR pour l'ASC. On ne dispose pas de suffisamment de données en provenance de patients ayant reçu de la warfarine et du linézolide pour évaluer la signification clinique éventuelle de ces observations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitementGrossesse

On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation de 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 chez l'être humain.

Le linézolide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire si le bénéfice potentiel est supérieur au risque théorique.

Allaitement

Des données chez les animaux suggèrent que le linézolide et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Dès lors, on interrompra l'allaitement avant administration du produit et pendant toute la durée du traitement.

Fertilité

Dans les études effectuées 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 devront être avertis du risque de vertiges ou de symptômes de troubles visuels (comme décrits aux rubriques 4.4 et 4.8) pendant un traitement par linézolide. On leur conseillera de ne pas conduire ni d'utiliser des machines si un de ces symptômes apparaît.

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 un maximum de 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 liés à la prise du médicament les plus souvent rapportés et ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient des céphalées, une diarrhée, des nausées et des vomissements. Environ 3% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable lié à la prise du médicament.

Les réactions indésirables additionnelles rapportées lors de l'expérience après la mise sur le marché sont incluses dans le tableau.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par linézolide avec les fréquences suivantes: très fréquent ($> 1/10$); 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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes	Fréquent ($\geq 1/100$ à	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ à	Très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée (ne
--------------------	------------------------------	--	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------

d'organes	< 1/10)		< 1/1.000)		peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	candidose, candidose orale, candidose vaginale, infection fongique	colite associée aux antibiotiques, notamment colite pseudo-membraneuse*, vaginite			
Affections hématologiques et du système lymphatique	thrombocytopénie*, anémie*†	pancytopénie*, leucopénie*, neutropénie, éosinophilie	anémie sidéroblastique*		myélosuppression*
Affections du système immunitaire			anaphylaxie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyponatrémie, hypoglycémie	acidose lactique*		
Affections psychiatriques	insomnie				
Affections du système nerveux	céphalées, perversion 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 vision*, modifications de l'acuité visuelle*, modifications de la perception 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, selles molles, stomatite, décoloration ou problème au niveau de la langue	langue noire pileuse, décoloration superficielle des dents		

Classe de systèmes d'organes	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 hépatobiliaires	tests de fonction hépatique anormaux, augmentation des AST, des ALT ou des phosphatases alcalines	augmentation de la bilirubine totale			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, rash	angio-œdème, urticaire, dermatite bulleuse, dermatite, 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 uréique du sang	insuffisance rénale, augmentation de la créatinine, polyurie			
Affections des organes de reproduction et du sein		problèmes vulvovaginaux			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, douleur localisée	frissons, fatigue, douleur au site d'injection, soif accrue			
Investigations	<u>Chimie</u> Augmentation de la LDH, de la créatine kinase, de la lipase, de l'amylase ou de la glycémie postprandiale. Diminution des protéines totales, de l'albumine, du sodium ou du calcium. Augmentation ou diminution du potassium ou du bicarbonate.	<u>Chimie</u> Augmentation du sodium ou du calcium. Diminution de la glycémie postprandiale. Augmentation ou diminution des chlorures. <u>Hématologie</u> Augmentation des			

Classe de systèmes d'organes	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)
	<u>Hématologie</u> Augmentation des neutrophiles ou des éosinophiles. Diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite ou des globules rouges. Augmentation ou diminution des plaquettes ou des globules blancs.	réticulocytes. Diminution des 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 ci-dessous.

Les réactions indésirables suivantes au linézolide ont été considérées sévères dans de rares cas: douleurs abdominales localisées, accidents ischémiques transitoires et hypertension.

† Dans les études cliniques contrôlées au cours desquelles le linézolide a été administré pendant une période maximale de 28 jours, 2,0% des patients ont fait état d'anémie. Dans un programme d'usage compassionnel portant sur des patients atteints d'infections potentiellement mortelles et de comorbidités sous-jacentes, le pourcentage de patients qui ont développé de l'anémie lors d'un traitement par linézolide pendant ≤ 28 jours était de 2,5% (33/1 326) contre 12,3% (53/430) lors d'un traitement pendant > 28 jours. La proportion de cas d'anémie grave liée au traitement ayant nécessité une transfusion sanguine 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 issues d'études cliniques incluant plus de 500 patients pédiatriques (de la naissance jusqu'à l'âge de 17 ans) n'indiquent pas que le profil de sécurité du linézolide chez les patients pédiatriques serait différent de celui des 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 :

Belgique : 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

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun antidote spécifique n'est connu.

Aucun cas de surdosage n'a été décrit. Toutefois, les informations suivantes peuvent se révéler utiles.

On recommande un traitement de soutien avec maintien de la filtration glomérulaire. Environ 30% de la dose de linézolide sont éliminés en 3 heures d'hémodialyse mais on ne dispose d'aucun élément concernant l'élimination du linézolide par dialyse péritonéale ou hémoperfusion. Les deux principaux métabolites du linézolide sont également éliminés dans une certaine mesure par l'hémodialyse.

Chez le rat, les signes de toxicité après administration de doses de 3 000 mg/kg/jour étaient une diminution de l'activité et une ataxie; des chiens à qui on avait administré 2 000 mg/kg/jour ont présenté des vomissements et des tremblements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres antibactériens, code ATC: J 01 XX 08.

Propriétés générales

Le linézolide est un antibactérien de synthèse, qui fait partie d'une nouvelle classe d'antimicrobiens, les oxazolidinones. Il est actif, *in vitro*, contre les bactéries aérobies à Gram positif et certains micro-organismes anaérobies. Le linézolide inhibe sélectivement la synthèse des protéines bactériennes via un mécanisme d'action unique. Il se lie spécifiquement 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 du processus de translation.

L'effet post-antibiotique (EPA) *in vitro* du linézolide était d'environ 2 heures pour *Staphylococcus aureus*. Mesuré dans des modèles animaux, l'EPA *in vivo* était de 3,6 et 3,9 heures respectivement pour *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*. Dans les études effectuées chez l'animal, le principal paramètre pharmacodynamique d'efficacité était le temps pendant lequel la concentration plasmatique de linézolide était supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l'organisme infectant.

Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies 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 (incluant *S. pneumoniae*) les concentrations critiques sont: Sensible ≤ 2 mg/l et Résistant > 4 mg/l.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont: Sensible ≤ 2 mg/l et Résistant > 4 mg/l.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis à vis d'espèces pour lesquelles des tests de sensibilité ne sont pas recommandés.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis

spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

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

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

Alors que le linézolide possède une certaine activité *in vitro* contre *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, les données dont on dispose sont insuffisantes pour démontrer son efficacité clinique.

Résistance

Résistance croisée

Le mécanisme d'action du linézolide diffère de celui d'autres classes d'antibiotiques. Des études *in vitro* portant sur des isolats cliniques (entre autres des staphylocoques résistants à la méthicilline, des entérocoques résistants à la vancomycine et des streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine) indiquent que le linézolide est habituellement actif contre les organismes résistants à une ou plusieurs autres classes d'agents antimicrobiens.

La résistance au linézolide est associée aux mutations ponctuelles dans l'ARN ribosomique 23S.

Comme cela a été documenté avec d'autres antibiotiques lorsqu'ils étaient utilisés chez des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou pendant des périodes prolongées, on a observé l'émergence de diminutions de la sensibilité avec le linézolide. Une résistance au linézolide a été rapportée pour les entérocoques, *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative. Cela a en général été associé à des cures de traitement prolongées et à la présence de matériels

prothétiques ou d'abcès non drainés. Lorsqu'on rencontre des germes résistants aux antibiotiques dans les hôpitaux, il est important de mettre l'accent sur les politiques de lutte contre les infections.

Informations provenant d'essais cliniques

Études dans 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) dans le traitement d'infections dues à des pathogènes à Gram positif suspectés ou prouvés résistants (y compris pneumonie nosocomiale, infections compliquées de la peau et des structures cutanées, bactériémie sur cathéter, bactériémie d'origine indéterminée et autres infections) chez des enfants depuis la naissance jusqu'à l'âge de 11 ans. Les taux de guérison clinique dans la population cliniquement évaluable étaient de 89,3% (134/150) et 84,5% (60/71) pour le linézolide et la vancomycine, respectivement (IC à 95%: -4,9, 14,6).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Zyvoxid contient essentiellement du (s)-linézolide, qui est biologiquement actif et métabolisé en dérivés inactifs.

Absorption

Le linézolide est rapidement et largement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximum sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration. La biodisponibilité orale absolue du linézolide (administration orale et intraveineuse dans une étude croisée) est totale (approximativement 100%). L'absorption n'est pas significativement affectée par l'ingestion d'aliments; l'absorption de la suspension buvable est comparable à celle des comprimés pelliculés.

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

Dans une autre étude après administration orale de 600 mg deux fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre, la C_{max} et la C_{min} ont été estimées à 21,2 [5,8] mg/l et 6,15 [2,94] mg/l, respectivement. L'état d'équilibre est atteint le second jour d'administration.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en moyenne de 40-50 litres chez des adultes en bonne santé; il est proche du volume total d'eau corporelle. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 31%; elle ne dépend pas des concentrations.

Les concentrations de linézolide ont été déterminées dans différents liquides chez un nombre limité de volontaires lors d'études réalisées après administration de doses répétées. Le rapport salive/plasma et sueur/plasma était respectivement de 1,2:1,0 et de 0,55:1,0. Le rapport pour le liquide de recouvrement épithélial et les cellules alvéolaires du poumon était respectivement de 4,5:1,0 et de 0,15:1,0 lorsqu'il était mesuré à la C_{max} à l'état d'équilibre. Dans une petite étude conduite chez des sujets porteurs d'une dérivation ventriculo-péritonéale sans inflammation méningée, la concentration de linézolide dans le liquide céphalorachidien par rapport au plasma était, à la C_{max} , de 0,7:1,0 après administration de doses répétées de linézolide.

Biotransformation

Le linézolide est principalement métabolisé par oxydation du cycle morpholine, entraînant essentiellement la formation de deux dérivés de l'acide carboxylique à cycle ouvert inactifs: l'acide amino-éthoxy-acétique (PNU-142300) et l'hydroxy-éthyl-glycine (PNU-142586). L'hydroxy-éthyl-glycine (PNU-142586) est le principal métabolite humain; on pense qu'il serait formé via un processus non-enzymatique. L'acide amino-éthoxy-acétique (PNU-142300) est moins abondant. D'autres métabolites inactifs mineurs ont été identifiés.

Élimination

Chez les patients dont la fonction rénale est normale ou qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est, dans des conditions à l'état d'équilibre, essentiellement excrété dans les urines sous forme de PNU-142586 (40%), de substance-mère (30%) et de PNU-142300 (10%).

Pratiquement aucune trace de la substance-mère n'est retrouvée dans les fèces tandis qu'environ 6% et 3% respectivement de chaque dose y sont excrétés sous forme de PNU-142586 et de PNU-142300. La demi-vie d'élimination du linézolide est de 5-7 heures en moyenne.

La clairance non-rénale représente environ 65% de la clairance totale du linézolide. Un certain degré de non-linéarité de la clairance est observé avec l'augmentation des doses. Il semblerait que cela soit dû à une diminution de la clairance rénale et non-rénale à des concentrations plus élevées de linézolide. Toutefois, la différence de clairance est faible et n'est pas reflétée dans la demi-vie d'élimination apparente.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Après administration de doses uniques de 600 mg, on a observé une exposition aux deux principaux métabolites du linézolide 7 à 8 fois supérieure dans le plasma de patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.). Il n'y avait toutefois aucune augmentation de l'ASC de la substance-mère. Bien qu'il y ait un certain degré d'élimination des principaux métabolites du linézolide par l'hémodialyse, les taux plasmatiques des métabolites après administration de doses uniques de 600 mg restaient nettement plus élevés, après dialyse, que ceux observés chez les patients dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez 24 patients présentant une insuffisance rénale sévère, dont 21 étaient régulièrement hémodialisés, les concentrations plasmatiques maximales des deux principaux métabolites après plusieurs jours d'administration étaient pratiquement 10 fois plus élevées que celles observées chez les patients dont la fonction rénale était normale. Les taux plasmatiques de linézolide n'étaient pas affectés.

La signification clinique de ces observations n'a pas été établie car on ne dispose pour l'instant que de données de sécurité limitées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Des données limitées montrent que la pharmacocinétique du linézolide, du PNU-142300 et du PNU-142586 n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du linézolide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas été évaluée. Toutefois, le linézolide étant métabolisé via un processus non-enzymatique, un trouble de la fonction hépatique ne devrait pas modifier significativement son métabolisme (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique (< 18 ans)

Les informations concernant la sécurité et l'efficacité du linézolide chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) sont insuffisantes, l'utilisation du linézolide n'est donc pas recommandée dans cette tranche d'âge (voir rubrique 4.2). D'autres études sont requises pour établir des recommandations pour une posologie sûre et efficace. Les études de pharmacocinétique indiquent qu'après des doses uniques ou multiples chez les enfants (1 semaine à 12 ans), la clairance de linézolide (calculée sur base du poids corporel en kg) était supérieure chez les patients pédiatriques par rapport aux patients adultes, mais diminuait lorsque l'âge augmentait.

Chez les enfants âgés d'une semaine à 12 ans, l'administration de 10 mg/kg par jour toutes les 8 heures a produit une exposition équivalente à celle obtenue avec 600 mg deux fois par jour chez les adultes.

Chez les nouveau-nés jusqu'à une semaine de vie, la clairance systémique du linézolide (calculée sur base du poids corporel en kg) augmente rapidement dans la première semaine de vie. En conséquence, les nouveau-nés à qui l'on administre 10 mg/kg par jour toutes les 8 heures présenteront l'exposition systémique la plus importante le premier jour suivant la naissance. Toutefois, une accumulation excessive n'est pas attendue avec cette posologie pendant la première semaine de vie, car la clairance augmente rapidement pendant cette période.

Chez les adolescents (12 à 17 ans), la pharmacocinétique du linézolide était similaire à celle des adultes suite à une dose de 600 mg. Ainsi, les adolescents recevant 600 mg par jour toutes les 12 heures présenteront une exposition similaire à celle observée chez les adultes recevant le même dosage.

Chez les patients pédiatriques ayant subi une dérivation ventriculo-péritonéale qui ont reçu du linézolide 10 mg/kg toutes les 12 ou 8 heures, des concentrations variables de linézolide dans le liquide céphalo-rachidien ont été observées après l'administration unique ou multiple de linézolide. Les concentrations thérapeutiques n'étaient pas systématiquement atteintes ou maintenues dans le liquide céphalo-rachidien. Par conséquent, l'utilisation du linézolide pour le traitement empirique de patients pédiatriques atteints d'infections du système nerveux central n'est pas recommandée.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du linézolide n'est pas significativement modifiée chez les patients de 65 ans et plus.

Femmes

Les femmes ont un volume de distribution légèrement moindre que les hommes et la clairance moyenne est réduite d'environ 20% après correction pour le poids. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les femmes; cela peut être en partie attribué à la différence de poids. Toutefois, la demi-vie moyenne du linézolide n'étant pas significativement différente chez les hommes et chez les femmes, les concentrations plasmatiques chez les femmes ne devraient pas augmenter sensiblement au-delà des concentrations habituellement bien tolérées; dès lors, aucune adaptation des doses n'est requise.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le linézolide a diminué la fécondité et les performances reproductives des rats mâles à des degrés d'exposition de l'ordre de ceux chez l'être humain. Chez les animaux sexuellement matures, ces effets étaient réversibles. Chez les animaux jeunes traités par linézolide pendant pratiquement toute la période de leur maturation sexuelle, ces effets n'étaient par contre pas réversibles. Des spermatozoïdes de morphologie anormale ont été découverts dans les testicules des mâles adultes; on a observé une hypertrophie et une hyperplasie des cellules épithéliales de l'épididyme. Le linézolide semblait affecter la maturation des spermatozoïdes de rat. La supplémentation testostéronique n'avait aucune influence sur les effets sur la fécondité médiés par le linézolide. Aucune hypertrophie épидидymaire n'a été observée chez des chiens traités pendant 1 mois bien que l'on ait observé une modification du poids de la prostate, des testicules et de l'épididyme.

Des études de toxicité reproductrice conduites chez la souris et le rat n'ont mis en évidence aucun effet tératogène à des degrés d'exposition respectivement quatre fois supérieurs ou équivalents à ceux chez l'être humain. Les mêmes concentrations de linézolide ont induit une toxicité maternelle chez la souris; elles étaient liées à une augmentation de la mortalité embryonnaire, dont la perte totale de la portée, une diminution du poids des fœtus et une augmentation de la prédisposition génétique normale à des variations sternales dans la souche de souris. Chez le rat, une légère toxicité maternelle a été observée à des expositions inférieures aux expositions cliniques. Une légère toxicité fœtale, se traduisant par une diminution du poids des fœtus, une diminution de l'ossification des sternèbres, une diminution de la survie des petits et un léger retard de développement a été observée. Lorsqu'ils ont eux-mêmes été

accouplés, ces descendants ont présenté des signes d'augmentation réversible, liée à la dose, des pertes pré-implantation, avec diminution correspondante de la fécondité. Chez les lapins, une diminution du poids des fœtus ne s'est produite qu'en présence d'une toxicité maternelle (signes cliniques, diminution de la prise de poids fœtal et de la consommation de nourriture) à des taux d'exposition faibles de 0,06 fois l'exposition attendue chez l'être humain sur base des ASC. L'espèce est connue pour être sensible aux effets des antibiotiques.

Chez le rat, le linézolide et ses métabolites sont excrétés dans le lait des femelles allaitantes; les concentrations mesurées étaient supérieures à celles observées dans le plasma maternel.

Chez le rat et chez le chien, le linézolide a induit une myélosuppression réversible.

Chez des rats ayant reçu des doses orales de linézolide pendant 6 mois, une dégénérescence axonale minime à légère et non réversible des nerfs sciatiques a été observée à la dose de 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 d'examiner les signes de dégénérescence du nerf optique. Une dégénérescence légère à modérée du nerf optique a été objectivée chez 2 ou 3 mâles après 6 mois de traitement, mais la relation directe avec le médicament était ambiguë en raison du caractère aigu de l'observation et de sa distribution asymétrique. D'un point de vue microscopique, la dégénérescence du nerf optique observée était comparable à la dégénérescence unilatérale spontanée du nerf optique rapportée chez des rats vieillissants et peut constituer une exacerbation des anomalies généralement attendues.

Les données précliniques, basées sur les études classiques de toxicité après administration de doses répétées et de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'être humain autre que ceux décrits ailleurs dans ce Résumé des Caractéristiques du Produit. Aucune étude de carcinogénicité/oncogénicité n'a été conduite en raison de la courte durée de l'administration et de l'absence de génotoxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sucrose
Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Carboxyméthylcellulose sodique (E466)
Aspartame (E951)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Citrate de sodium (E331)
Gomme xanthane (E415)
Benzoate de sodium (E211)
Acide citrique anhydre (E330)
Chlorure de sodium
Edulcorants (fructose, maltodextrine (dérivé du maïs), glycyrrhizinate mono-ammonium, sorbitol)
Nor-cap arôme orange naturel et artificiel
Nor-cap arôme crème d'orange naturel et artificiel
Arôme menthe poivrée naturel et artificiel S.D. F93125
S.D. arôme vanille naturel et artificiel
Arômes (acétoïne, acétaldéhyde d'alpha-tocophérol, aldéhyde anisique, bêta-caryophyllène, acide n-butyrique, butyryl-lactate de butyle, delta-décalactone, acétate de diméthyl benzyl carbinyle, alcool éthylique, butyrate d'éthyle, éthyle maltol, éthyle vanilline, furanéol, terpènes de pamplemousse, héliotropine, maltodextrine, amidon (alimentaire) modifié, succinate de monomenthyle, aldéhyde d'orange, huile d'orange FLA CP, huile d'orange Valencia 2X, huile d'orange 5X Valencia, huile

d'essence d'orange, carbonyles de jus d'orange, terpènes d'orange, huile essentielle de menthe poivrée, propylène glycol, huile de mandarine, extrait de vanille, vanilline, eau)

6.2 Incompatibilités

Pas d'application.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution: 3 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution: conserver le flacon soigneusement fermé.

Après reconstitution: conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre brun de type III, à 240 ml de volume nominal contenant 66 g de granules pour suspension buvable. Chaque flacon est muni d'un bouchon de sécurité à visser en polypropylène et est conditionné dans une boîte avec une mesurette de 2,5 ml/5 ml.

Remarque

Les flacons ci-dessus peuvent également être fournis en "conditionnements hospitaliers" de 5 ou 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Séparer les granulés et reconstituer à l'aide de 123 ml d'eau en deux aliquots à peu près égaux afin d'obtenir 150 ml de suspension. Agiter vigoureusement la suspension entre chaque addition d'eau. Après reconstitution, le médicament a l'aspect d'une suspension blanche à jaune-orange.

Avant utilisation, basculer doucement le flacon à plusieurs reprises. Ne pas secouer.

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

Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE228322

LU 2010020717

Statut légal de délivrance: médicament soumis à prescription médicale.

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

Date de première autorisation: 10 septembre 2001

Date de dernier renouvellement: 16 mai 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026

BEL 26C05

Date d'approbation d'AFMPS : 05/2026