

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LINEZOLIDE KABI 600 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Linézolide 600,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (222 mg/comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, biseauté, gravé « I » sur une face et « 22 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pneumonies nosocomiales

Pneumonies communautaires

LINEZOLIDE KABI est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Afin de déterminer si LINEZOLIDE KABI est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1).

Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram négatif. Un traitement spécifique des germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante si un germe à Gram négatif est documenté ou suspecté.

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

LINEZOLIDE KABI est indiqué dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible.

Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram négatif. En cas d'infection bactérienne à Gram positif compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante.

Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un infectiologue.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

LINEZOLIDE KABI, comprimé pelliculé peut être utilisé en traitement initial.

Le traitement, après avoir été débuté par voie I.V., peut être relayé par voie orale, lorsque cette dernière est cliniquement indiquée. Dans ce cas, aucun ajustement de dose n'est nécessaire, la biodisponibilité orale du linézolide étant voisine de 100%.

Posologie et durée de traitement recommandées chez l'adulte :

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

Les recommandations de durée du traitement données ci-dessous sont celles utilisées lors des essais cliniques. Des traitements plus courts pourraient convenir pour certains types d'infections, mais ils n'ont pas encore été évalués dans le cadre d'essais cliniques.

La durée maximale du traitement est de 28 jours. La tolérance et l'efficacité du linézolide n'ont pas été établies pour une durée d'utilisation supérieure à 28 jours (voir rubrique 4.4).

Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie recommandée ou la durée de traitement pour les infections avec bactériémie.

Les doses recommandées, identiques pour la solution pour perfusion et les comprimés/granulés pour suspension buvable, sont les suivantes :

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

Enfant

Les données de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) pour pouvoir établir des recommandations posologiques (voir rubriques 5.1 et 5.2). Par conséquent, dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du linézolide dans cette population n'est pas recommandée.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisant rénal

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients ayant une insuffisance rénale sévère (CLCR < 30 ml/min) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide devra être utilisé avec précaution chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

L'élimination du linézolide après 3 heures d'hémodialyse étant d'environ 30 %, il devra être administré après dialyse chez les patients soumis à ce type de traitement. Les principaux métabolites de linézolide sont en partie éliminés lors de l'hémodialyse, mais leur concentration après dialyse reste néanmoins bien plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée.

En conséquence, le linézolide devra être utilisé avec prudence chez les patients hémodialisés, et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

On ne dispose pas à ce jour de données concernant l'administration du linézolide chez les patients ayant une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou sous traitements alternatifs pour traiter l'insuffisance rénale (autre que l'hémodialyse).

Insuffisant hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, les données cliniques sont limitées et il est recommandé d'utiliser le linézolide chez ces patients uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration :

La dose recommandée de linézolide devra être administrée par voie orale deux fois par jour. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Patients présentant une hypersensibilité au linézolide ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Le linézolide ne devra pas être utilisé chez les patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase A ou B (par exemple : phénelzine, isocarboxacide, sélégiline, moclobémide) ou ayant reçu l'un de ces produits dans les deux semaines précédentes.

A moins que les conditions ne permettent d'assurer une surveillance étroite et un suivi de la pression artérielle, le linézolide ne devra pas être administré aux patients souffrant des pathologies citées ci-dessous ou chez lesquels les médicaments mentionnés ci-dessous ont été prescrits de manière concomitante :

- patients ayant une hypertension non contrôlée, un phéochromocytome, un syndrome carcinoïde, une hyperthyroïdie, une dépression bipolaire, une schizophrénie dysthymique, un état confusionnel aigu,
- patients traités par l'un des médicaments suivants : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.4), antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT1 sérotoninergiques (triptans), sympathomimétiques directs ou indirects (y compris les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine), les vasopresseurs (par exemple : l'adrénaline, la noradrénaline), les médicaments dopaminergiques (par exemple : la dopamine, la dobutamine), la péthidine ou la buspirone.

Les données obtenues chez l'animal indiquent que le linézolide et ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel, en conséquence l'allaitement devra donc être interrompu avant et au cours du traitement par linézolide (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des cas de myélosuppression (incluant anémie, leucopénie, pancytopenie et thrombocytopénie) ont été rapportés chez des patients recevant du linézolide.

Pour les cas dont l'issue est connue, les paramètres hématologiques affectés sont revenus à leur niveau initial après arrêt du linézolide.

Le risque de survenue de ces effets apparaît lié à la durée de traitement. Les patients âgés traités par le linézolide présentent un risque plus important de développer des dyscrasies que les patients plus jeunes. La thrombocytopénie peut être plus fréquemment observée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, que ceux-ci soient dialysés ou non.

Aussi, une surveillance étroite de la numération sanguine et des plaquettes est recommandée :

- chez les patients ayant des antécédents d'anémie, de granulocytopenie ou de thrombocytopénie ;
- chez ceux traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles de diminuer le taux d'hémoglobine, de perturber la numération sanguine ou d'affecter les lignées sanguines ou la fonction plaquettaire ;
- chez ceux présentant une insuffisance rénale sévère ;
- chez ceux dont le traitement se prolonge au-delà de 10 à 14 jours.

Le linézolide devra être administré chez ces patients uniquement lorsqu'une surveillance étroite du taux d'hémoglobine, de la numération sanguine, et du nombre de plaquettes est possible.

En cas de survenue d'une myélosuppression lors du traitement par le linézolide, le traitement devra être arrêté sauf si sa poursuite est considérée comme absolument nécessaire ; auquel cas une surveillance intensive de la numération sanguine et une prise en charge appropriée devront être mises en place.

De plus, il est recommandé de surveiller une fois par semaine la numération sanguine complète (comprenant l'hémoglobinémie, le nombre de plaquettes et le nombre de leucocytes totaux et différenciés) chez les patients traités par linézolide, quelle que soit la numération initiale.

Au cours d'études compassionnelles, l'incidence des anémies graves a été plus élevée chez les patients ayant reçu du linézolide au-delà de la durée maximale recommandée de 28 jours. Une transfusion sanguine a été plus souvent nécessaire chez ces patients. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie ayant nécessité une transfusion sanguine ont également été rapportés, en plus grand nombre chez les patients traités par du linézolide au-delà de 28 jours.

Des cas d'anémie sidéroblastique ont été rapportés après commercialisation. Au moment de l'apparition, la plupart des patients avaient reçu un traitement par linézolide de plus de 28 jours. Dans la majorité des cas, une guérison totale ou partielle est survenue à l'arrêt du traitement, avec ou sans traitement de leur anémie.

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

Un excès de mortalité a été observé dans le bras linézolide, par rapport au bras vancomycine/dicloxacilline/oxacilline, au cours d'une étude en ouvert chez des patients atteints de pathologies graves et présentant une septicémie sur cathéter [78/363 (21,5 %) vs 58/363 (16,0 %)]. Le facteur principal pouvant expliquer le déséquilibre des taux de mortalité entre les deux bras était le statut de l'infection à Gram positif à l'état initial. En effet, les taux de mortalité étaient similaires chez les patients présentant une infection exclusivement à Gram positif (odds ratio 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,58-1,59) mais ils étaient significativement plus élevés ($p=0,0162$) dans le bras linézolide chez les patients porteurs soit d'un autre pathogène soit sans aucun pathogène identifié à l'état initial (odds ratio 2,48 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,38-4,46). Ce déséquilibre était plus important pendant le traitement et dans les 7 jours suivant l'arrêt. Dans le bras linézolide, un nombre plus élevé de patients a développé des infections à Gram négatif en cours d'étude et est décédé d'infections à germes Gram négatif et polymicrobiennes. C'est pourquoi, en cas d'infection bactérienne à Gram positif compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (voir rubrique 4.1). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante.

Colites et diarrhées associées à la prise d'antibiotiques

Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés avec pratiquement tous les antibiotiques y compris le linézolide. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée après administration d'antibiotiques. Dans les cas suspectés ou vérifiés de colites associées à l'antibiotique, l'arrêt du linézolide sera recommandé. Une prise en charge appropriée devra être instituée.

Des cas de diarrhée secondaire à la prise d'antibiotique ainsi que des colites post antibiotique, y compris des cas de colite pseudo-membraneuse et de diarrhée associée à *Clostridium difficile*, ont été rapportés en association avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris le linézolide ; la gravité de ces affections pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite d'évolution fatale. Il est donc important d'envisager ce diagnostic pour les patients présentant une diarrhée importante survenant pendant ou après l'utilisation du linézolide. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement en cours par des agents

antibactériens, linézolide inclus, doit être arrêté et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être prises immédiatement. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients recevant du linézolide. Une prise en charge médicale immédiate devra être mise en place pour les patients traités par linézolide présentant des signes et symptômes d'acidose lactique, incluant des nausées ou des vomissements récurrents, des douleurs abdominales, un faible taux de bicarbonate ou une hyperventilation.

En cas de survenue d'acidose lactique, les risques encourus en poursuivant le traitement par le linézolide doivent être évalués au regard du bénéfice attendu.

Dysfonctionnement mitochondrial

Le linézolide inhibe la synthèse protéinique mitochondriale. Des événements indésirables tels qu'une acidose lactique, une anémie et une neuropathie (optique et périphérique), peuvent apparaître à la suite de cette inhibition. Ces événements sont plus fréquents lorsque le médicament est utilisé plus de 28 jours.

Syndrome sérotoninergique

Des notifications spontanées de syndrome sérotoninergique associé à la co-administration de linézolide et d'agents sérotoninergiques, incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont été rapportées. La co-administration de linézolide et d'agents sérotoninergiques est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3), sauf lorsque l'administration simultanée de linézolide et d'agents sérotoninergiques est indispensable. Dans ce cas, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de syndrome sérotoninergique : trouble cognitif, hyperthermie, hyperréflexie et incoordination. En cas d'apparition de ces signes ou symptômes, le médecin doit envisager d'arrêter l'un des deux agents ou les deux ; en cas d'arrêt de l'agent sérotoninergique, des symptômes de sevrage peuvent apparaître.

Neuropathies optique et périphérique

Des cas de neuropathies périphériques, de neuropathies optiques et de névrites optiques, évoluant parfois vers une perte de la vision, ont été rapportés avec le linézolide ; ces cas ont essentiellement été observés chez des patients traités au-delà de la durée maximale de traitement recommandée de 28 jours.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de signaler tout trouble visuel, tels qu'une modification de l'acuité visuelle, une modification de la vision des couleurs, une vision trouble ou une anomalie du champ visuel. En cas d'apparition de tels symptômes, il est recommandé de procéder rapidement à un examen et de diriger, si nécessaire, le patient vers un ophtalmologiste. Si un patient est traité par LINEZOLIDE KABI au-delà de la durée de traitement recommandée de 28 jours, sa fonction visuelle doit être régulièrement surveillée.

En cas d'apparition de neuropathie périphérique ou neuropathie optique, les risques encourus en poursuivant le traitement par LINEZOLIDE KABI doivent être évalués au regard du bénéfice attendu.

Le risque de développer des neuropathies pourrait être plus élevé chez les patients prenant ou ayant récemment pris des médicaments antituberculeux.

Convulsions

Des cas de convulsion ont été rapportés chez des patients traités par LINEZOLIDE KABI. Dans la plupart de ces cas, un antécédent de crise d'épilepsie ou des facteurs de risque de crise d'épilepsie

ont été rapportés. Les patients doivent être avertis de la nécessité d'informer leur médecin en cas d'antécédent de crise d'épilepsie.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase (IMAO), mais il n'a aucun effet antidépresseur aux doses auxquelles il est utilisé comme antibiotique. Les données d'interactions médicamenteuses et de tolérance sur le linézolide, lorsqu'il est administré à des patients souffrant de pathologies sous-jacentes et/ou prenant de façon concomitante des médicaments qui peuvent présenter un risque en cas d'inhibition de la monoamine oxydase, sont très limitées. Ainsi, le linézolide n'est pas recommandé dans ces conditions, sauf si une surveillance étroite et un monitoring de ces patients peuvent être assurés (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Prise d'aliments riches en tyramine

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

Surinfections

Les effets du linézolide sur la flore normale n'ont pas été évalués dans le cadre d'essais cliniques.

L'utilisation d'antibiotiques peut parfois entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. A titre d'exemple, environ 3 % des patients traités par le linézolide à la posologie recommandée ont présenté une candidose liée au traitement durant les essais cliniques. Les mesures nécessaires devront donc être prises si une surinfection devait apparaître.

Populations particulières

Le linézolide devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 5.2).

En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'utiliser le linézolide uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effet sur la fertilité

Le linézolide réduit de façon réversible la fertilité et induit une morphologie anormale du sperme des rats mâles à des niveaux d'expositions similaires à ceux attendus chez l'homme ; les effets possibles du linézolide sur le système de reproduction mâle humain ne sont pas connus (voir rubrique 5.3).

Essais cliniques

La tolérance et l'efficacité du linézolide n'ont pas été établies pour une durée d'utilisation supérieure à 28 jours.

Lors des essais cliniques contrôlés, les patients présentant un pied diabétique, des lésions de decubitus ou ischémiques, des brûlures sévères ou une gangrène n'ont pas été inclus. En conséquence, l'expérience de l'utilisation du linézolide dans le traitement de ces pathologies est limitée.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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).

Les données d'interactions médicamenteuses et de tolérance sur le linézolide sont très limitées lorsqu'il est administré à des patients traités de façon concomitante par des médicaments pouvant présenter un risque en cas d'inhibition de la monoamine oxydase. L'utilisation du linézolide n'est donc pas recommandée dans ce cas, sauf si une surveillance étroite et un monitoring des patients sont possibles (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions potentielles conduisant à l'augmentation de la pression artérielle

Chez les volontaires sains normotendus, le linézolide majore l'augmentation de la pression artérielle provoquée par l'administration de chlorhydrate de pseudoéphédrine et de chlorhydrate de phénylpropanolamine. L'administration de linézolide en association avec la pseudoéphédrine ou la phénylpropanolamine provoque une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique de 30-40 mm Hg comparée à 11-15 mm Hg avec le linézolide seul, à 14-18 mm Hg avec la pseudoéphédrine seule ou la phénylpropanolamine seule et à 8-11 mm Hg avec un placebo. Aucune étude similaire n'a été conduite chez des sujets hypertendus. Il est recommandé d'adapter la dose des médicaments ayant une action vasopressive, y compris les agents dopaminergiques, afin d'obtenir l'effet souhaité, lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec le linézolide.

Interactions sérotoninergiques potentielles

L'interaction potentielle entre le linézolide et le dextrométhorphan a été étudiée chez des volontaires sains. Les sujets ont reçu du dextrométhorphan (deux doses de 20 mg administrées à 4 heures d'intervalle) avec ou sans linézolide. Aucune manifestation de syndrome sérotoninergique (confusion mentale, delirium, agitation, tremblements, rougissement, diaphorèse et hyperthermie) n'a été constatée chez les sujets sains recevant du linézolide et du dextrométhorphan.

Expérience post-marketing : un cas de syndrome sérotoninergique a été rapporté lors de l'association concomitante du linézolide avec le dextrométhorphan disparaissant après arrêt des 2 médicaments.

Lors de l'utilisation en clinique du linézolide en association avec des agents sérotoninergiques, incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés. C'est pourquoi la co-administration de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) ; la prise en charge des patients pour lesquels un traitement associant le linézolide et des agents sérotoninergiques est indispensable et décrite à la rubrique 4.4.

Prise d'aliments riches en tyramine

Aucune augmentation significative de la pression artérielle n'a été observée chez les sujets recevant à la fois du linézolide et moins de 100 mg de tyramine. Cela indique que seule l'ingestion d'une trop grande quantité d'aliments et de boisson dont la teneur en tyramine est élevée doit être évitée (fromages affinés, extraits de levures, boissons alcoolisées non distillées et soja fermenté telle que la sauce de soja).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Aucune métabolisation du linézolide par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) n'a été mise en évidence, et les isoformes CYP humains (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ne sont pas inhibés par le linézolide. De même, le linézolide n'entraîne pas d'induction des isoenzymes P450 chez le rat. Aucune interaction induite par le cytochrome CYP450 n'est donc attendue avec le linézolide.

Rifampicine

L'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique du linézolide a été étudié chez seize volontaires sains de sexe masculin auxquels on a administré 600 mg de linézolide deux fois par jour pendant 2,5

jours avec et sans 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours. La rifampicine a diminué la Cmax et l'ASC du linézolide en moyenne de 21 % [IC 90 % : 15 ; 27] et de 32 % [IC 90 % : 27; 37] respectivement. Le mécanisme et la traduction clinique de cette interaction sont inconnus.

Warfarine

Lors d'une administration concomitante de warfarine à l'état d'équilibre, on a constaté une réduction de 10 % de la valeur moyenne maximale de l'INR ainsi qu'une réduction de 5 % de l'aire sous la courbe de l'INR. Les données obtenues chez les patients qui ont été traités par la warfarine et le linézolide sont insuffisantes pour évaluer, si elle existe, la signification clinique.

4.6. Grossesse et allaitement

Les données sur l'utilisation du linézolide chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études réalisées chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe un risque potentiel chez l'homme.

Le linézolide ne doit pas être administré lors de la grossesse sauf si cela est absolument nécessaire, et seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Les données obtenues chez l'animal indiquent que le linézolide et ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel, en conséquence, l'allaitement devra être interrompu avant et au cours du traitement par linézolide.

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

Les patients devront être avertis du risque de survenue de vertiges ou de troubles visuels (comme décrits dans les rubriques 4.4 et 4.8) lors de l'administration du linézolide et il devra leur être conseillé de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines en cas d'apparition de l'un de ces effets.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 0,1$ % ou considérés comme graves au cours des études cliniques ayant inclus plus de 2000 patients adultes qui ont reçu un traitement par du linézolide selon la posologie recommandée pendant une durée maximale de 28 jours.

Environ 22 % de ces patients ont présenté des effets indésirables ; les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (2,1 %), des diarrhées (4,2 %), des nausées (3,3 %) et des candidoses (particulièrement candidoses orales (0,8 %) et vaginales (1,1 %) – cf. tableau ci-dessous).

Les effets indésirables imputables au médicament les plus fréquemment rapportés, et qui ont conduit à l'arrêt du traitement étaient : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements. Environ 3 % des patients ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable imputable au traitement.

Les effets indésirables supplémentaires rapportés depuis la mise sur le marché sont inclus dans le tableau avec la fréquence "indéterminé", puisque la fréquence réelle ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés lors du traitement par le linézolide avec les fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)	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, infections fongiques	Vaginite			colite post antibiotiques incluant la colite pseudomembraneuse*

Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie*, neutropénie, thrombocytopénie*, éosinophilie			Myelosuppression*, pancytopénie*, anémie*†, anémie sidéroblastique*
Affections du système					Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Acidose lactique*, hyponatrémie
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalée, altération du goût (goût métallique)	Vertige, hypoesthésie, paresthésie			Syndrome sérotoninergique**, convulsions*, neuropathie périphérique*
Affections oculaires		Vision trouble*			Neuropathie optique*, névrite optique*, perte de la vision*, modification de l'acuité visuelle*, modification de la vision des couleurs*, anomalies du champ visuel*
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes			
Affections cardiaques			Arythmie (tachycardie)		
Affections vasculaires		Hypertension, phlébite/thrombophlébite	Accidents ischémiques transitoires		
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, vomissements	Pancréatite, gastrite, douleur abdominale localisée ou généralisée, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, glossite, selles molles, stomatite, coloration anormale de la langue			Décoloration superficielle des dents
Affections hépatobiliaires	Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, augmentation des ASAT, ALAT ou phosphatase alcaline	Augmentation de la bilirubine totale			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, dermatite, diaphorèse, prurit, rash			Lésions cutanées bulleuses telles que celles décrites comme étant un syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, angio-œdème, alopecie

Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de l'urée	Polyurie, augmentation de la créatinine	Insuffisance rénale		
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles vulvo-vaginaux			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Frissons, fatigue, fièvre, douleur au point d'injection, soif accrue, douleur locale			
Investigations	<u>Constantes chimiques :</u> Augmentation de : LDH, créatine-kinase, lipase, amylase ou glycémie à jeun. Diminution de la protéinémie (protéines totales), de l'albuminémie, du sodium ou du calcium total. Augmentation ou diminution du potassium ou des bicarbonates. <u>Constantes hématologiques :</u> Augmentation des neutrophiles ou des éosinophiles Réduction de l'hémoglobine, hémocrite ou du nombre d'hématies. Augmentation ou diminution du nombre des plaquettes ou des leucocytes	<u>Constantes chimiques</u> Augmentation du sodium ou du calcium. Diminution de la glycémie à jeun. Augmentation ou diminution des chlorures <u>Constantes hématologiques</u> Augmentation du nombre des réticulocytes Diminution des neutrophiles			

* voir rubrique 4.4

** voir rubriques 4.3 et 4.5

† Voir ci-dessous

Les effets indésirables suivants ont été considérés comme graves dans des cas rares : douleur abdominale localisée, accidents ischémiques transitoires et hypertension.

†Au cours des essais cliniques contrôlés où le linézolide a été administré jusqu'à 28 jours, moins de 0,1 % de cas d'anémie ont été rapportés.

Au cours d'un programme d'usage compassionnel ayant inclus des patients souffrant d'infections menaçant le pronostic vital et présentant des co-morbidités sous-jacentes, le pourcentage de patients ayant développé une anémie a été de 2,5 % (33/1326) chez ceux ayant reçu du linézolide sur une période ne dépassant pas 28 jours et de 12,3 % (53/430) chez ceux traités au-delà.

Parmi ces anémies, le pourcentage de cas d'anémie grave liée au traitement et ayant nécessité une transfusion sanguine a été de 9 % (3/33) chez les patients traités jusqu'à 28 jours et de 15 % (8/53) chez ceux traités au-delà de 28 jours.

Les données de sécurité issues des essais cliniques portant sur plus de 500 enfants (jusqu'à l'âge de 17 ans) n'indiquent pas que le profil de sécurité du linézolide soit différent entre les enfants et les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

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

Un traitement symptomatique assurant une diurèse correcte est recommandé. Environ 30 % de la dose de linézolide est éliminée après 3 heures d'hémodialyse, mais les données sur l'élimination par dialyse péritonéale ou par hemo-perfusion font défaut. Les deux métabolites principaux du linézolide sont également éliminés en partie par hémodialyse.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antibactériens

Code ATC : J 01 XX 08

Propriétés générales

Le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à une nouvelle classe d'antibactériens : les oxazolidinones. Il est actif *in vitro* sur les bactéries aérobies à Gram positif et quelques germes anaérobies. Le linézolide inhibe de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes grâce à un mécanisme d'action unique.

Plus précisément, il se fixe sur le ribosome bactérien (partie 23S de la sous-unité 50S) et empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est un élément essentiel du processus de réplication de l'ADN.

L'effet post-antibiotique *in vitro* du linézolide utilisé sur *Staphylococcus aureus* a été estimé à environ 2 heures. Mesuré sur des modèles animaux, l'effet post-antibiotique *in vivo* était respectivement de 3,6 et 3,9 heures pour *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*. Dans les études animales, le paramètre pharmacodynamique d'efficacité était la durée pendant laquelle la concentration plasmatique du linézolide était supérieure à la concentration minimale inhibitrice du germe causal.

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 \leq 2 mg/l et Résistant $>$ 4 mg/l.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont :

Sensible \leq 2 mg/l et Résistant $>$ 4 mg/l.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne 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 critères d'interprétation restent encore à déterminer.

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>Espèces sensibles</u>
Aérobies à Gram positif :
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium*</i>
<i>Staphylococcus aureus*</i>
Staphylocoques à coagulase négative
<i>Streptococcus agalactiae*</i>
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>
<i>Streptococcus pyogenes*</i>
Streptocoques du groupe C
<i>Streptocoques du groupe G</i>
Anaérobies à Gram positif :
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Peptostreptococcus sp.</i>
<u>Espèces résistantes</u>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria sp.</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

Pseudomonas sp.

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications approuvées.

Bien que le linézolide montre une certaine activité *in vitro* sur *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, les données sont insuffisantes pour démontrer son efficacité clinique.

Résistance

Résistance croisée

Le mécanisme d'action de linézolide est différent de celui des autres antibiotiques. Les études réalisées *in vitro* sur des souches cliniques (comprenant les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérocoques résistants à la vancomycine et les streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine) indiquent que le linézolide est généralement actif sur les micro-organismes résistants à une ou plusieurs classes d'antibiotiques.

Fréquence d'apparition de mutants résistants

La résistance au linézolide est associée à des mutations au niveau du 23S rRNA.

Comme documenté pour d'autres antibiotiques utilisés chez des patients atteints d'infections difficiles à traiter et/ou sur des périodes de traitement prolongées, l'émergence de souches de sensibilité diminuée a été observée avec le linézolide. Une résistance au linézolide a été rapportée chez les entérocoques, *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative. Cette diminution de sensibilité au linézolide a généralement été associée à des durées de traitement prolongées et à la présence de matériel prothétique ou d'abcès non drainés. A l'hôpital, en cas de présence de souches résistantes aux antibiotiques, les mesures de contrôle des infections doivent être renforcées.

Informations issues des essais cliniques

Études menées dans la population pédiatrique :

Au cours d'une étude en ouvert, l'efficacité du linézolide (10 mg/kg toutes les 8 h) a été comparée à celle de la vancomycine (10-15 mg/kg toutes les 6-24 h) dans le traitement des infections dues à des agents pathogènes Gram positifs suspectés ou avérés résistants (y compris pneumonie nosocomiale, infections compliquées de la peau et des tissus mous, septicémies sur cathéter, septicémies d'origine inconnue et autres infections), chez des enfants jusqu'à 11 ans. Les taux de guérison clinique dans la population cliniquement évaluable ont été de 89,3% (134/150) et de 84,5 % (60/71) pour le linézolide et la vancomycine, respectivement (IC à 95 % : -4,9 ; 14,6).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le linézolide contient essentiellement du (s)-linézolide biologiquement actif et métabolisé en métabolites inactifs.

Absorption

Après administration orale de linézolide, l'absorption est rapide et importante. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les deux heures qui suivent la prise.

La biodisponibilité orale absolue du linézolide (administration orale et intraveineuse lors d'un essai croisé) est complète (environ 100 %).

La prise d'aliments n'affecte pas de manière significative l'absorption du linézolide et l'absorption de la suspension buvable est identique à celle des comprimés pelliculés.

Les concentrations plasmatiques maximales et minimales C_{max} et C_{min} (moyenne et [écart-type]), obtenues à l'état d'équilibre suite à l'administration intraveineuse de 600 mg de linézolide 2 fois par jour étaient respectivement de 15,1 [2,5] mg/l et 3,68 [2,68] mg/l.

Dans une autre étude, suite à l'administration orale de 600 mg de linézolide 2 fois par jour, les C_{max} et C_{min} à l'état d'équilibre étaient respectivement de 21,2 [5,8] mg/l et 6,15 [2,95] mg/l. L'état d'équilibre est atteint lors du second jour d'administration.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est compris entre 40-50 litres chez l'adulte sain et est approximativement égal au volume d'eau corporelle total. Le taux de liaison du linézolide aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 31 % et est indépendant de la concentration.

Les concentrations de linézolide ont été déterminées dans différents milieux biologiques après administration répétée chez un nombre limité de sujets volontaires. Le rapport de concentration de linézolide dans la salive et la sueur par rapport au plasma était respectivement de 1,2/1,0 et 0,55/1,0. Le rapport de concentration dans le liquide de revêtement épithélial et les cellules alvéolaires des poumons était respectivement de 4,5/1,0 et 0,15/1,0, lorsque les mesures sont effectuées à la Cmax de l'état d'équilibre.

Dans le cadre d'une étude réalisée sur un petit nombre de sujets porteurs d'une dérivation ventriculo-péritonéale sans inflammation méningée, le rapport de concentration dans le liquide céphalo-rachidien par rapport au pic de concentration plasmatique après administration répétée de linézolide était 0,7/1,0.

Métabolisme

Le linézolide est essentiellement métabolisé par oxydation du noyau morpholine avec principalement formation de deux métabolites inactifs de l'acide carboxylique, en noyau ouvert : l'acide amino-éthoxyacétique (PNU-142300) et l'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586). L'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586) est prédominant chez l'homme et l'on pense qu'il est formé par un processus non enzymatique. L'acide amino-éthoxyacétique (PNU-142300) apparaît en moindre quantité. D'autres métabolites mineurs et inactifs ont également été identifiés.

Élimination

Chez les patients dont la fonction rénale est normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est majoritairement excrété dans les urines à l'état d'équilibre sous forme de métabolite PNU-142586 (40 %), de métabolite PNU-142300 (10 %) et sous forme inchangée (30%). Pratiquement aucune trace de linézolide inchangé n'est retrouvé dans les fèces tandis qu'environ 6 % et 3 % de la dose sont retrouvés respectivement sous forme des métabolites PNU-142586 et PNU-142300. La demi-vie d'élimination du linézolide est d'environ 5 à 7 heures.

La clairance non rénale représente environ 65 % de la clairance totale du linézolide. La courbe des clairances n'est pas strictement linéaire lors de l'augmentation des doses. Cela semble être dû au fait que les clairances rénales et non rénale sont plus faibles lorsque les concentrations en linézolide augmentent. Cependant, cette différence de clairance est faible et n'a pas d'impact sur la demi-vie apparente d'élimination.

Populations particulières

Chez l'insuffisant rénal

Après administration de doses uniques de 600 mg, l'exposition aux deux principaux métabolites du linézolide était 7 à 8 fois supérieure chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min). Cependant, il n'y avait pas d'augmentation de l'aire sous la courbe du linézolide.

Bien qu'une partie des principaux métabolites du linézolide soit éliminée par hémodialyse, leur concentration plasmatique, après administration de doses uniques de 600 mg, restait néanmoins considérablement plus élevée après dialyse que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez 24 patients présentant une insuffisance rénale sévère dont 21 hémodialysés chroniques, les pics de concentration plasmatique des deux principaux métabolites après plusieurs jours de traitement étaient environ 10 fois supérieurs à ceux observés chez les patients dont la fonction rénale était normale. Les pics de concentration plasmatique du linézolide n'étaient pas modifiés.

La signification clinique de ces observations n'a pas été établie car les données de tolérance actuellement disponibles sont limitées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Chez l'insuffisant hépatique

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique du linézolide et de ses métabolites, PNU-142300 et PNU-142586, n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes 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 étudiée. Cependant, le linézolide étant métabolisé par un processus non enzymatique, il est peu probable qu'une insuffisance hépatique affecte son métabolisme de façon significative (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) :

Les données de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans), par conséquent, l'utilisation du linézolide dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2). Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir des recommandations posologiques sûres et efficaces. Les études de pharmacocinétique indiquent qu'après administration de doses uniques ou répétées chez des enfants (âgés de 1 semaine à 12 ans), la clairance du linézolide (fonction du poids corporel mesuré en kg) est plus élevée chez les enfants que les adultes, mais elle diminue quand l'âge augmente.

Chez des enfants âgés de 1 semaine à 12 ans : l'administration quotidienne de 10 mg/kg toutes les 8 heures conduit à des expositions approchant celles obtenues après administration quotidienne de 600 mg deux fois par jour à des adultes.

Chez les nouveau-nés âgés d'une semaine au maximum, la clairance systémique du linézolide (fonction du poids corporel mesuré en kg) augmente rapidement au cours de la 1^{ère} semaine de vie. Par conséquent, chez des nouveau-nés recevant quotidiennement 10 mg/kg toutes les 8 heures, l'exposition systémique sera la plus importante le 1^{er} jour après la naissance. Cependant, il n'est pas attendu d'accumulation excessive en suivant ce régime posologique au cours de la 1^{ère} semaine de vie car la clairance augmente rapidement sur cette période.

Chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans), les paramètres pharmacocinétiques du linézolide sont similaires à ceux observés chez les adultes après administration d'une dose de 600 mg. Par conséquent, l'administration quotidienne de 600 mg toutes les 12 heures chez des adolescents conduit à une exposition similaire à celle observée chez les adultes recevant la même dose.

Chez les enfants présentant un shunt ventriculo-péritoné ayant reçu 10 mg/kg de linézolide toutes les 12 heures ou toutes les 8 heures, les concentrations de linézolide dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) observées après administration unique ou multiple de linézolide ont été variables. Les concentrations thérapeutiques n'ont pas été atteintes ni maintenues de manière constante dans le LCR. C'est pourquoi l'utilisation de linézolide pour le traitement empirique des enfants atteints d'infections du système nerveux central n'est pas recommandée.

Le sujet âgé

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

La femme

Le volume de distribution de la femme est légèrement inférieur à celui de l'homme et la clairance moyenne est diminuée d'environ 20 % après ajustement sur le poids corporel. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez la femme, et cela s'explique en partie par la différence de poids corporel. Cependant, étant donné que la demi-vie moyenne du linézolide n'est pas significativement différente entre les deux sexes, les concentrations plasmatiques observées chez la femme ne devraient pas être supérieures à celles connues pour être bien tolérées. Par conséquent, un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le linézolide diminue la fertilité et les paramètres de la fonction de reproduction chez le rat mâle à des expositions approximativement équivalentes à celles attendues chez l'homme. Chez les animaux ayant atteint leur maturité sexuelle, ces effets étaient réversibles. Cependant, ces effets n'étaient pas réversibles chez les animaux jeunes traités par du linézolide durant presque toute la période de leur maturation sexuelle.

Chez le rat adulte mâle, il a été noté une morphologie anormale du sperme au niveau des testicules ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cellules épithéliales dans les épидидymes. Le linézolide semble affecter la maturation des spermatozoïdes chez le rat. Une supplémentation en testostérone n'a pas eu d'impact sur les effets du linézolide sur la fertilité. Il n'a pas été observé d'hypertrophie de l'épididyme chez le chien traité pendant 1 mois, bien qu'une modification du poids de la prostate, des testicules et des épидидymes était apparente.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez la souris et le rat à des expositions respectivement 4 fois supérieures ou équivalentes à celles attendues chez l'homme.

Les mêmes concentrations de linézolide ont provoqué une toxicité maternelle chez la souris entraînant une augmentation de l'embryolétalité, avec perte de la portée complète, une diminution du poids corporel fœtal et une exacerbation de la prédisposition génétique naturelle aux variations sternales dans la souche de souris sélectionnée. Chez le rat une faible toxicité maternelle a été constatée à des concentrations inférieures aux concentrations attendues en clinique.

Une toxicité fœtale modérée, se manifestant par une diminution du poids corporel fœtal, une diminution de l'ossification des sternèbres, une réduction de la survie des jeunes rats et des retards modérés de maturation, ont été constatés. Après accouplement, ces mêmes jeunes rats femelles ont présenté une augmentation réversible des pertes avant implantation proportionnelle à la dose administrée et corroborée à une diminution de fertilité. Chez le lapin, une diminution du poids corporel fœtal s'est produite uniquement en présence d'une toxicité maternelle (signes cliniques, diminution de la prise de poids corporel et consommation de nourriture) à des niveaux d'exposition faibles de 0,06 fois celle attendue chez l'homme sur la base des ASC. Cette espèce est connue pour sa sensibilité aux effets des antibiotiques.

Le linézolide et ses métabolites sont éliminés dans le lait des rates allaitantes à des concentrations supérieures à celles mesurées dans le plasma maternel.

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

Lors de l'administration orale du linézolide pendant 6 mois chez le rat, une dégénérescence axonale minimale à modérée, non réversible du nerf sciatique a été observée à la dose de 80 mg/kg/jour ; une dégénérescence minimale du nerf sciatique a également été observée à cette dose chez 1 mâle, lors d'une autopsie intermédiaire à 3 mois. Une évaluation morphologique de la voie sensitive a été conduite par perfusion en continu des tissus afin de rechercher une preuve de dégénérescence du nerf optique. Une dégénérescence minimale à modérée du nerf optique a été observée chez 2 rats mâles sur 3 après 6 mois de traitement, mais la relation directe avec le médicament était équivoque en raison de la nature extrême des résultats et de leur distribution asymétrique. La dégénérescence observée du nerf optique était comparable au niveau microscopique avec la dégénérescence unilatérale spontanée du nerf optique rapportée chez les rats vieillissants et pourrait être une exacerbation des modifications habituellement observées.

Les données précliniques basées sur des études conventionnelles de toxicité après administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, autres que ceux déjà signalés dans les autres paragraphes de ce Résumé des Caractéristiques du Produit. Le traitement étant de courte durée et aucune génotoxicité n'ayant été constatée dans la batterie standard des tests, aucune étude de carcinogénèse ou d'oncogénèse n'a été conduite.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, hypromellose, polacriline potassique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : Opadry blanc 03B58895 (dioxyde de titane, macrogol, hypromellose, cire de carnauba).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

FRESENIUS KABI FRANCE

5 Place du Marivel

92310 SUVRES

FRANCE

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

- 34009 550 048 7 5 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 048 8 2 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 048 9 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 049 0 5 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 049 1 2 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 049 3 6 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

3 avril 2015.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10 novembre 2015.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.