

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

ZYVOXID® (linézolide)

ZYVOXID® 100 mg/5 ml, granules pour suspension buvable

ZYVOXID® 2 mg/ml, solution pour perfusion

ZYVOXID® 600 mg, comprimé pelliculé

Résultats d'une étude clinique menée chez des patients présentant une septicémie à Gram positif sur cathéter conduisant à une restriction d'indication dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Paris, le 22 mars 2007

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Pfizer souhaite vous informer d'une mise à jour des modalités de prescription du linézolide suite aux résultats d'une étude clinique, randomisée, en ouvert menée chez des patients atteints de pathologies graves présentant une septicémie à Gram positif sur cathéter.

Cette étude de phase III, randomisée, en ouvert, a été conduite chez 726 patients âgés de 13 ans et plus présentant des septicémies sur cathéter central à Gram positif considérées comme un sous-groupe des infections compliquées de la peau et des tissus mous. Au total, 39% des patients inclus dans l'étude ont présenté des hémocultures positives, soit un taux plus élevé que celui habituellement observé dans les études portant sur des infections compliquées de la peau et des tissus mous. Environ 50% des patients étaient hospitalisés en unité de soins intensifs et 25% ont eu recours à une ventilation mécanique. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit 600 mg de linézolide par voie intraveineuse ou orale toutes les 12 heures, soit 1g de vancomycine par voie intraveineuse toutes les 12 heures. Dans le bras vancomycine, lorsque les patients ont présenté une infection à Gram positif méthicilline-sensible, la vancomycine a été remplacée par l'oxacilline (2 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures) et lorsque les patients ont présenté une infection à Staphylocoque coagulase-négative méthicilline-sensible, la vancomycine pouvait alors être remplacée par la dicloxacilline (500 mg par voie orale toutes les 6 heures). La durée de traitement était de 7 à 28 jours.

Dans cette étude de phase III, un nombre plus élevé de décès au cours des 84 jours suivant la première prise du traitement a été observé chez les patients traités par le linézolide [78/363 (21,5 %)] par rapport aux patients traités par la vancomycine, la dicloxacilline ou l'oxacilline [58/363 (16,0 %)].

Ce déséquilibre était plus important pendant le traitement et dans les 7 jours suivant l'arrêt avec 43 décès sur 363 (12 %) patients traités dans le bras linézolide versus 22 décès sur 363 (6 %) patients traités dans le bras comparateur. A partir du 8^e jour suivant l'arrêt du traitement, les taux de mortalité étaient similaires dans les deux bras (35 patients versus 36).

Le facteur principal pouvant expliquer le déséquilibre des taux de mortalité entre les deux groupes 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, incluant celles à Staphylococcus aureus (odds ratio 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,58-1,59) ; mais ils étaient significativement plus élevés

dans le bras linézolide que dans le bras comparateur 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, $p=0,0162$). 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 Gram négatif ou polymicrobiennes. Même lorsque les patients présentant des infections à Gram négatif avaient reçu un traitement antibiotique adapté, les taux de décès étaient plus élevés dans le bras linézolide.

Des investigations supplémentaires sont en cours afin d'élucider les raisons de cette différence des taux de mortalité.

Ainsi, au vu des résultats de cette étude clinique, nous vous rappelons que le linézolide n'est pas actif sur les germes à Gram négatif et nous souhaitons vous informer d'une restriction d'indication dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

LES NOUVELLES MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE ZYVOXID® SONT LES SUIVANTES :

• Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Le linézolide doit être utilisé 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. De plus, 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. Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante.

• Pneumonie nosocomiale et pneumonie communautaire

Le linézolide est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Un traitement spécifique des germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante si un germe à Gram négatif est documenté ou suspecté.

Ces nouvelles modalités de prescription viennent de faire l'objet d'une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités ZYVOXID®, au niveau des rubriques 4.1 (Indications thérapeutiques), 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques). Pour une information plus complète, vous pouvez vous référer au RCP ci-joint dans lequel les modifications apportées sont apparentes.

Enfin, nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps :

www.afssaps.sante.fr,

ou dans le livret complémentaire du dictionnaire VIDAL).

Pour toute question concernant cette information, vous pouvez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au 01.58.07.34.40.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Dr Yannick PLÉTAN

Directeur Médical

DENOMINATION : ZYVOXID® 2 mg/ml, solution pour perfusion ; ZYVOXID® 600 mg, comprimé pelliculé ; ZYVOXID® 100 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable.
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : *Solution pour perfusion :* linézolide 2,00 mg pour 1 ml. *Comprimé pelliculé :* linézolide 600,00 mg pour un comprimé pelliculé. *Granulés pour suspension buvable :* linézolide 100,00 mg pour 5 ml de suspension reconstituée. Pour les excipients, cf. Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** *Solution pour perfusion :* Solution isotonique, limpide, incolore à jaune. *Comprimé pelliculé :* Comprimé blanc, ovale avec « Zyvoxid® 600 mg » imprimé sur une face. *Granulés pour suspension buvable :* Granulés blancs-jaune clair, aromatisés à l'orange. **DONNÉES CLINIQUES - Indications thérapeutiques :** • Pneumonies nosocomiales • Pneumonies communautaires : Zyvoxid® 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 Zyvoxid® 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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques). 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) : Zyvoxid® 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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. **Posologie et mode d'administration :** Zyvoxid®, solution pour perfusion, comprimés pelliculés ou granulés pour suspension buvable peuvent être utilisés 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 de 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 (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi). 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 deux fois par jour	10-14 jours consécutifs
Pneumonie communautaire		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	600 mg deux fois par jour	

Enfant : Les données de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) pour pouvoir établir des recommandations posologiques (cf. Propriétés pharmacocinétiques). 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. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). 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 ayant une insuffisance rénale légère à modérée. En conséquence, le linézolide devra être utilisé avec prudence chez les patients hémodialysés, 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). **Insuffisance 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). **Mode d'administration :** La dose recommandée de linézolide devra être administrée deux fois par jour. *Solution pour perfusion :* la solution pour perfusion devra être administrée par voie intraveineuse sur une période de 30 à 120 minutes. *Comprimé pelliculé :* les comprimés peuvent être pris par voie orale pendant ou en dehors des repas. *Granulés pour suspension buvable :* la suspension buvable peut être prise par voie orale pendant ou en dehors des repas. Une dose de 600 mg est fournie par 30 ml de suspension reconstituée (soit six cuillères-mesure de 5 ml). **Contre-indications :** Patients présentant une hypersensibilité au linézolide ou à l'un des excipients (cf. Liste des excipients). 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 carcarinoïde, 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, 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 pétidine 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 (cf. Grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase (MAO), 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 (cf. Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Les patients devront être informés de ne pas consommer de grandes quantités d'aliments riches en tyramine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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. 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'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. 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 (cf. Indications thérapeutiques). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram négatif doit être initié de façon concomitante. 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. 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 (cf. Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). En cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'utiliser le linézolide uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (cf. Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). 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. 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. La tolérance et l'efficacité du linézolide n'ont pas été établies pour une durée d'utilisation supérieure à 28 jours. Des cas de neuropathies périphériques et neuropathies 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 ZYVOXID® 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 ZYVOXID® doivent être évalués au regard du bénéfice attendu. 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 (cf. Données de sécurité précliniques). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Le linézolide est un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase (MAO). 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. (cf. Contre-indications). 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. 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 clinique du linézolide en association avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, des cas de syndrome sérotoninergique ont été très rarement rapportés (cf. Contre-indications et Effets indésirables). 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). 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. 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. **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 (cf. Données de sécurité précliniques). 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. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les patients devront être avertis du risque de survenue de vertiges 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 vertiges. **Effets indésirables :** Les informations présentées ci-dessous proviennent des études cliniques réalisées chez 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.

Effets indésirables de fréquence $\geq 0,1$ %	
Manifestations générales	
Fréquents : Céphalées, candidose (particulièrement, candidose orale et vaginale) ou infection fongique.	
Peu fréquents : Douleur abdominale localisée ou généralisée, frissons, fatigue, fièvre, douleur au site d'injection, phlébite / thrombophlébite, douleur locale.	
Manifestations hématologiques et lymphatiques	
Peu fréquents : (fréquence telle que rapportée par le clinicien) : Eosinophilie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie.	
Manifestations métaboliques et nutritionnelles	
Fréquents : Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique.	
Manifestations neurologiques	
Peu fréquents : Vertiges, hypoesthésie, insomnie, paresthésie.	
Troubles des sens	
Fréquents : Altération du goût (goût métallique).	
Peu fréquents : Vision trouble et bourdonnements d'oreilles.	
Manifestations cardiovasculaires	
Peu fréquents : Hypertension.	
Manifestations digestives	
Fréquents : Diarrhées, nausées, vomissements.	
Peu fréquents : Constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, glossite, soif accrue, selles molles, pancréatite, stomatite, décoloration de la langue.	
Manifestations cutanées	
Peu fréquents : Dermatite, diaphorèse, prurit, rash, urticaire.	
Manifestations urogénitales	
Peu fréquents : Troubles vulvo-vaginaux, polyurie, vaginite.	
Modifications des constantes biologiques (d'après les critères définis lors des études cliniques) de fréquence $\geq 0,1$ %	
Constantes chimiques :	
Fréquents : Augmentation de : aspartate amino-transférase (ASAT), alanine amino-transférase (ALAT), lactico-déshydrogénase (LDH), phosphatases alcalines, urée, créatine-kinase, lipase, amylase ou glycémie. Diminution de la protéinémie (protéines totales), de l'albuminémie, du sodium ou du calcium total.	
Peu fréquents : Augmentation ou diminution du potassium ou des bicarbonates.	
Augmentation de la bilirubine totale, de la créatinine, du sodium ou du calcium. Diminution de la glycémie.	
Augmentation ou diminution des chlorures.	
Constantes hématologiques :	
Fréquents : Augmentation des neutrophiles ou des éosinophiles.	
Réduction de l'hémoglobine, hémocrite ou nombre d'hématies.	
Augmentation ou diminution du nombre des plaquettes ou des leucocytes.	
Peu fréquents : Augmentation du nombre des réticulocytes.	
Diminution des neutrophiles.	
Fréquents	Peu fréquents
$\geq 1/100$ et $< 1/10$ ou ≥ 1 % et < 10 %	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$ ou $\geq 0,1$ % et < 1 %

Les effets indésirables suivants ont été considérés comme graves dans des cas isolés : douleur abdominale localisée, accidents ischémiques transitoires, hypertension, pancréatite et insuffisance rénale. Lors des essais cliniques, un seul cas d'arythmie (tachycardie) imputable au traitement a été observé. 10 cas de crises d'épilepsie dont aucun n'a été considéré comme étant imputable au traitement, ont été rapportés. 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. **Données depuis la mise sur le marché :** Hématologie : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopenie et myélosuppression (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Parmi les cas d'anémie, les patients ayant nécessité une transfusion sanguine étaient principalement des patients ayant reçu du linézolide au-delà de la durée maximale recommandée de 28 jours (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Neuropathies : des cas de neuropathies périphérique et optique, évoluant parfois en 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. Des cas d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients recevant du linézolide (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Cutané : De très rares cas de lésions cutanées bulleuses telles que celles décrites comme étant un syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été très rarement rapportés (cf. Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **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 hémoperfusion 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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES - Propriétés pharmacodynamiques :** Groupe pharmaco-thérapeutique : 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 sur 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 :** - La concentration critique permettant d'identifier les espèces sensibles au linézolide est ≤ 2 mg/l. - On ne dispose que de données limitées suggérant que les staphylocoques et les entérocoques, dont la concentration minimale inhibitrice pour le linézolide est de 4 mg/l, peuvent être éradiqués avec succès. - Toutes les espèces dont la concentration minimale inhibitrice est ≥ 8 mg/l (i.e. > 4 mg/l) de linézolide devront être considérées comme résistantes. **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. Seuls les micro-organismes impliqués dans les indications cliniques retenues sont présentés ci-dessous :

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 méthicilline, les entérocoques résistants à la vancomycine et les streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine) indiquent que le linézolide est généralement actif sur les micro-organismes résistants à une ou plusieurs classes d'antibiotiques.

Fréquence d'apparition de mutants résistants : La fréquence d'apparition de mutants résistants au linézolide in vitro est de 1×10^{-9} à 1×10^{-11} et est associée à des mutations au niveau du 23S rRNA. Des micro-organismes résistants au linézolide ont été isolés chez 6 patients infectés par *E. faecium* (4 patients recevaient 200 mg toutes les 12 heures et 2 patients recevaient 600 mg toutes les 12 heures) dans des essais cliniques et chez 8 patients infectés par *E. faecium* et un patient par *E. faecalis* traités dans le cadre du programme compassionnel. Tous ces patients avaient un matériel prothétique non retiré ou des abcès non drainés.

Propriétés pharmacocinétiques : Zyvoxid® 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 C_{max} 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-éthoxy-acétique (PNU-142300) et l'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586). L'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586) est prédominant chez l'homme et il n'est formé que 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 retrouvée 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 rénale 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 (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **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 (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **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 (cf. Posologie et mode d'administration). 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^{re} 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^{re} 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. **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

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

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

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. **Données de sécurité précliniques** : 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 spermé 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 stémales 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. 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. 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 ces mentions. Le traitement étant de courte durée et aucune génotoxicité n'ayant été constatée dans la batterie standard de tests, aucune étude de carcinogénèse ou d'oncogénèse n'a été conduite. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES - Liste des excipients** : *Solution pour perfusion* : Glucose monohydraté, citrate de sodium (E331), acide citrique anhydre (E330), acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparations injectables. *Comprimé pelliculé* : *Comprimé nu* : cellulose microcristalline (E 460), amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose (E 463), stéarate de magnésium (E 572). *Pelliculage* : hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, cire de carnauba (E 903). *Encre d'impression* : oxyde de fer rouge (E 172). *Granulés pour suspension buvable* : Saccharose, mannitol (E 421), cellulose microcristalline (E 460), carmellose sodique (E 466), aspartame (E 951), silice colloïdale anhydre (E 551), citrate de sodium (E 331), gomme xanthane (E 415), benzoate de sodium (E 211), acide citrique anhydre (E 330), chlorure de sodium. *Arôme orange* (maltodextrine, acétaldéhyde, diméthyl benzyl carboacétate, butyrate d'éthyle, alpha tocophérol, terpènes d'huile essentielle de pamplemousse, huiles essentielles d'orange FLA CP, d'orange Valencia 5X, d'orange, dérivés carbonyles de jus d'orange, bêta-caryophyllène). *Arôme crème d'orange* (amidon alimentaire modifié, maltodextrine, éthyl vanilline, vanilline, huiles essentielles d'orange Valencia 2X, d'orange Valencia 5X, terpènes d'orange, huile essentielle de tangerine, aldéhyde d'orange, acide n-butiryque, éthanol, butyrate d'éthyle). *Arôme menthe poivrée* (maltodextrine, amidon alimentaire modifié, huile essentielle de menthe poivrée, succinate de menthyle). *Arôme vanille* (acétoïne, anisalaldéhyde, butyrolactate de butyle, delta-decalactone, delta-dodecalactone, éthyle maltol, éthylvanilline, furaneol, héliotropine, maltodextrine, amidon alimentaire modifié, propylène glycol, extrait de vanille, vanilline, eau purifiée). *Edulcorants* : poudre sweet-am (maltodextrine, glycyrrhizinate d'ammonium), magnasweet (sorbitol, fructose, glycyrrhizinate d'ammonium). **Incompatibilités** : *Solution pour perfusion* : Aucun additif ne doit être ajouté à la solution. Si le linézolide doit être administré en association avec d'autres médicaments, chacun des médicaments devra être administré selon ses propres modalités d'utilisation. De même, si un même cathéter intraveineux doit être utilisé pour des perfusions successives de plusieurs médicaments, celui-ci doit être rincé, avant et après administration de linézolide, avec une solution pour perfusion compatible (cf. Instructions pour l'utilisation et la manipulation). Zyvoxid® 2 mg/ml, solution pour perfusion, est physiquement incompatible avec les composés suivants : amphotéricine B, chlorhydrate de chlorpromazine, diazépam, iséthionate de pentamidine, lactobionate d'érythromycine, phénytoïne sodique et sulfaméthoxazole/ triméthoprime. De plus, elle est chimiquement incompatible avec le ceftriaxone sodique. *Comprimé pelliculé* : Sans objet. *Granulés pour suspension buvable* : Sans objet. **Durée de conservation** : *Solution pour perfusion* : Avant ouverture : 2 ans. Après ouverture : d'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture prévient tout risque de contamination bactérienne, une utilisation immédiate est recommandée. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de stockage en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur. *Comprimé pelliculé* : 3 ans. *Granulés pour suspension buvable* : Avant reconstitution : 2 ans. Après reconstitution : la suspension reconstituée peut être conservée pendant maximum 21 jours. **Précautions particulières de conservation** : *Solution pour perfusion* : A conserver dans l'emballage extérieur (suremballage d'aluminium et boîte en carton) jusqu'au moment de l'utilisation. *Comprimé pelliculé* : Pas de précautions particulières de conservation. *Granulés pour suspension buvable* : Avant reconstitution : conserver le flacon soigneusement fermé. Après reconstitution : conserver le flacon dans l'emballage extérieur. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : *Solution pour perfusion* : Poches pour perfusion à usage unique, prêtes à l'emploi, en matériau dépourvu de latex, multicouches (couche interne : copolymère d'éthylène propylène et copolymère de styrène/éthylène butylène/styrène ; couche intermédiaire : copolymère de styrène/éthylène butylène/styrène ; couche externe : copolyester), enveloppées dans un suremballage d'aluminium. La poche contient 300 ml de solution pour perfusion et est conditionnée dans une boîte en carton. Chaque boîte contient 10 poches pour perfusion. *Comprimé pelliculé* : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) ; boîte de 1 plaquette thermoformée. *Granulés pour suspension buvable* : 66 g de granulés en flacon (verre brun de type III) de 240 ml fermeture de sécurité enfant (polypropylène) avec cuillère-mesure ; boîte de 1. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : *Solution pour perfusion* : Pour usage unique seulement. Retirer le suremballage d'aluminium seulement au moment de l'utilisation puis vérifier l'étanchéité en exerçant une pression sur les poches pendant une minute. En cas de fuites, ne pas utiliser les poches car ces dernières pourraient ne plus être stériles. La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation et seules les solutions limpides, sans particules devront être utilisées. Ne pas utiliser les poches en série. Toute solution pour perfusion non utilisée doit être éliminée. Ne pas réutiliser de poches partiellement utilisées. Zyvoxid® 2 mg/ml, solution pour perfusion, est compatible avec les solutions injectables suivantes : solution pour perfusion intraveineuse de glucose à 5 %, solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %, solution injectable de Ringer-lactate (ou de Hartmann). *Comprimé pelliculé* : Pas d'exigences particulières. *Granulés pour suspension buvable* : Secouer les granulés et reconstituer en ajoutant 123 ml d'eau en 2 quantités approximativement égales de façon à produire 150 ml de suspension buvable. La suspension doit être agitée vigoureusement entre chaque addition d'eau. Avant utilisation, retourner doucement le flacon plusieurs fois. Ne pas agiter. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : *Solution pour perfusion 2 mg/ml* : n° 563 142-6 : 300 ml en poche ; boîte de 10. *Comprimé pelliculé 600 mg* : n° 563 139-5 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). *Granulés pour suspension buvable 5 mg/100 ml* : n° 565 126-8 : 66 g en flacon (verre brun) ; boîte de 1. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER - 23-25, avenue du Dr. Lannelongue - 75014 Paris. Tél (information médicale) : 01.58.07.34.40. © : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : Mars 2007. Version 001-03/07

