

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

ZYVOXID, 2 mg/ml, solution pour perfusion

Poche, B/10

ZYVOXID, 600 mg, comprimé pelliculé

B/10

Laboratoires PHARMACIA SAS

Linézolide

Liste I

Réserve hospitalière

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 31 août 2001, 13 janvier 2003 (modification concernant les effets indésirables).

Spécialités inscrites aux collectivités par arrêté du 22 janvier 2002 (JO du 30 janvier 2002)

Dépôt d'un dossier portant sur des données de tolérance suite à l'avis de la Commission de Transparence du 12 décembre 2001.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Linézolide

1.2. Indications

Zyvoxid est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes 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 (voir chapitre 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

- Pneumonies nosocomiales
- Pneumonies communautaires
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (voir chapitre 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »)

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

L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté. (voir chapitre 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

1.3. Posologie

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 IV, 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 (cf 4.4 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 par voie i.v. 2 fois par jour	10-14 jours consécutifs
Pneumonie communautaire		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	600 mg par voie i.v. 2 fois par jour	

Enfant

Les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) pour pouvoir établir des recommandations posologiques (voir chapitre 5.2 « 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.

Insuffisant rénal

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir chapitres 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ 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 chapitres 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 12 décembre 2001

L'efficacité de ZYVOXID est généralement comparable à celle des alternatives mais le risque potentiel de toxicité hématologique est encore mal évalué.

Dans l'état actuel des données, la Commission ne peut proposer un niveau d'amélioration du service médical rendu.

L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté.

La commission demande à être informée dans un an des données concernant la sécurité d'emploi et plus particulièrement de la toxicité hématologique de ZYVOXID .

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

3. MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2002-1)

- J Antiinfectieux généraux à usage systémique
- 01 Antibactériens à usage systémique
- X Autres antibactériens
- X Autres antibactériens
- 08 Linézolide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Le linézolide est le seul antibiotique de la classe des oxazolidinones

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Glycopeptides :
Téicoplanine - TARGOCID
Vancomycine
- Synergistines :
Quinupristine + dalfopristine - SYNERCID

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La tolérance du linézolide a été étudiée à partir des données de 2 046 patients traités par cet antibiotique et de 2 001 patients traités par un comparateur (vancomycine, ceftriaxone, cefpodoxime, clarithromycine, oxacilline-dicloxacilline) au cours des études cliniques de phase III. Une anémie a été observée chez 0,7% des patients sous linézolide et 2,4% des patients sous comparateur avaient une thrombopénie. La plupart de ces effets ont été observés lors d'un traitement supérieur à 2 semaines.

Entre le 18 avril 2000 (FDA Drug Approval) et le 18 avril 2002, 240 000 à 260 000 patients auraient été exposés au ZYVOXID dans le monde.

Parmi les 983 notifications spontanées d'événements indésirables, 555 événements ont été considérés comme graves.

305 événements décrivaient des troubles hématologiques dont :

- 119 thrombopénies
- 91 anémies
- 34 leucopénies et neutropénies
- 31 pancytopénies.

Le dernier rapport périodique de sécurité du linézolide (période du 19 octobre 2001 au 18 avril 2002) fait état de 166 événements graves notifiés pour un nombre de patients traités situé entre 93 000 et 116 000 dont :

- 17 thrombopénies
- 17 anémies
- 2 leucopénies
- 2 neutropénies
- 10 pancytopénies
- 6 myélosuppressions.

Entre le 1^{er} décembre 2001 et le 31 décembre 2002, le laboratoire estime le nombre de patients traités en France à 1 440. 16 événements graves dont 12 atteintes hématologiques (0,8% des patients traités) ont été signalés :

- 9 anémies (dont 2 associées à une thrombocytopénie)
- 3 pancytopénies.

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont retenu 5 observations supplémentaires relatives à des effets hématologiques graves survenus chez des patients traités par linézolide au cours de cette période (3 anémies, 2 thrombopénies).

Des observations d'anémies sévères (hémoglobine < 8 g/100ml), ne figurant pas dans le bilan ci-dessus, ayant nécessité l'arrêt du traitement et des transfusions sanguines ont été récemment rapportés. Ces effets indésirables sont survenus chez des patients traités pour infections ostéo-articulaires (indications hors AMM) nécessitant des durées de traitement largement supérieures à la durée maximale recommandée de 28 jours, conditions favorisant la survenue d'effets indésirables hématologiques.

L'incidence des effets indésirables hématologiques du linézolide est difficile à apprécier ; la sous notification des événements est importante d'autant que la prescription de cet antibiotique est réservée à des spécialistes et que la toxicité hématologique de la molécule est connue.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques :

Marché hospitalier	Unités vendues par présentation	
	2001	2002
ZYVOXID 2mg/ml, poches x 10	140	685
ZYVOXID 600 mg, cps B/10	-	4 036

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Place dans la stratégie thérapeutique

a. Pneumonies communautaires de l'adulte

Chez l'adulte sans facteur de risque, ni signe de gravité, relevant d'un traitement ambulatoire dans le cadre d'une attitude probabiliste, le traitement initial recommandé en première intention est :

- soit amoxicilline orale, traitement de référence des pneumonies à pneumocoque.
- soit les macrolides par voie orale, traitement de référence des pneumonies à "bactéries atypiques" (*M. pneumonia*, *C. pneumonia*, *Legionella*)

Chez l'adulte avec facteur de risque mais sans signe de gravité, l'étiologie pneumococcique reste au premier plan ; le risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline doit être considéré. D'autres pathogènes bactériens peuvent être mis en cause (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ...).

L'antibiothérapie peut se conformer aux recommandations établies pour l'adulte sans facteur de risque (amoxicilline) ou être élargie à des traitements de spectre plus large (amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporines de deuxième ou troisième générations injectables ou fluoroquinolones anti-pneumococciques).

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections respiratoires basses de l'adulte - Recommandation AFSSAPS 2002.

b. Pneumonies nosocomiales et infections compliquées de la peau et des tissus mous

Dans le traitement probabiliste initial des pneumonies nosocomiales et des infections compliquées de la peau et des tissus mous, chez des patients à risque de germes cocci gram positif multi-résistants, les antibiotiques préconisés sont les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Le linézolide est un traitement de recours dans ces situations.

Dans les pneumonies nosocomiales et les infections compliquées de la peau et des tissus mous, dus à des germes cocci gram positif multi-résistants identifiés, l'antibiothérapie est adaptée à l'antibiogramme. Le linézolide peut être utilisé en alternative à un glycopeptide ou à l'association dalfopristine-quinupristine.

La pharmacocinétique du linézolide permet un traitement relais par voie orale.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

La toxicité hématologique du linézolide est liée à la durée du traitement. La plupart des effets indésirables graves ont été observés pour des durées de traitement supérieures à 28 jours.

Une surveillance étroite de la numération formule sanguine et des plaquettes est recommandée pour des traitements se prolongeant au delà de 10 à 14 jours.

Le rapport efficacité/effets indésirables du linézolide dans des pathologies infectieuses requérant une antibiothérapie prolongée (supérieure à 28 jours) tels que les infections ostéo-articulaires n'est pas établi.