

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr KETEK[®]

(comprimés pelliculés de télithromycine dosés à 400 mg)

Agent antibactérien

ATC : J01FA15

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de préparation :
10 juillet 2009

N° de contrôle de la présentation : 129112

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
MICROBIOLOGIE.....	38
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	64
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	66

Pr KETEK®

(comprimés pelliculés de télithromycine dosés à 400 mg)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé de dimension réduite dosé à 400 mg	<i>Nouvelle préparation sans lactose ni amidon Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Lorsqu'on prescrit de la télithromycine, il faut tenir compte des recommandations concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale à ces agents.

L'emploi des comprimés KETEK® (télithromycine) est indiqué pour le traitement de la pneumonie extrahospitalière (légère ou modérée) attribuable à *Streptococcus pneumoniae*, y compris les souches multirésistantes (SPMR)*, à *Haemophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis*, à *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*, à *Legionella pneumophila*, à *Mycoplasma pneumoniae* ou à *Staphylococcus aureus* chez les patients âgés d'au moins 18 ans.

* SPMR : On définit les souches de *Streptococcus pneumoniae* multirésistantes comme des isolats qui présentent une résistance à au moins 2 des antibiotiques suivants : les pénicillines (*Streptococcus pneumoniae* résistant aux pénicillines ou SPRP), les macrolides (*Streptococcus pneumoniae* résistant à l'érythromycine/aux macrolides ou SPRE/SPRM), les céphalosporines de 2^e génération (p. ex., le céfuroxime), les tétracyclines ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Afin de prévenir le développement de bactéries antibiorésistantes et de maintenir l'efficacité de KETEK et d'autres antibactériens, l'emploi de KETEK doit se limiter au traitement des infections causées par des bactéries dont la sensibilité est démontrée ou fortement présumée. Lorsqu'ils sont accessibles, les résultats de la culture et des épreuves de sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier une antibiothérapie. En l'absence de tels résultats, les données d'épidémiologie locale et les profils de sensibilité peuvent appuyer le choix empirique d'un traitement.

CONTRE-INDICATIONS

- **KETEK (télithromycine) est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave.** Des cas d'exacerbation d'une myasthénie grave ont été signalés lors de l'emploi de KETEK, parfois dans les quelques heures suivant la prise de la première dose de télithromycine. Certains rapports ont fait état de décès ainsi que de l'apparition et de l'évolution rapides d'une insuffisance respiratoire aiguë menaçant le pronostic vital.
- L'emploi de KETEK est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hépatite et/ou d'ictère associés à l'emploi des comprimés KETEK ou de tout antibiotique du groupe des macrolides.
- L'emploi de KETEK est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la télithromycine, à tout ingrédient entrant dans la composition du médicament ou encore à tout antibiotique du groupe des macrolides. Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- L'administration concomitante de KETEK et des médicaments suivants est contre-indiquée : cisapride*, pimozide, astémizole*, terfénadine* et alcaloïdes de l'ergot de seigle.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La télithromycine inhibe fortement l'activité de l'isoenzyme CYP3A4, ainsi que celle de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6), mais dans une moindre mesure. On peut donc raisonnablement s'attendre à ce que l'administration concomitante de KETEK et de médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes (c'est-à-dire des substrats de l'isoenzyme CYP3A4) se traduise par une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments, pouvant accroître ou prolonger leur effet thérapeutique et/ou accentuer leurs effets indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre concurremment KETEK et des substrats de l'isoenzyme CYP3A4, particulièrement si la biodisponibilité de ces médicaments est faible.

* Ces produits ne sont plus commercialisés au Canada.

La télithromycine est principalement métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme 1A de ce même cytochrome (CYP1A). Il est probable que l'administration concomitante d'inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 se traduise par l'obtention d'une concentration de télithromycine sous-thérapeutique et par l'absence d'effet de ce médicament. L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 peut accroître la concentration plasmatique de la télithromycine (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

Système cardiovasculaire

Chez certains patients, l'emploi de KETEK peut allonger l'intervalle QTc enregistré sur l'électrocardiogramme, comme c'est le cas avec l'emploi de certains macrolides. L'allongement de cet intervalle peut accroître le risque de survenue d'arythmies ventriculaires, notamment les torsades de pointes. Par conséquent, il faut éviter d'administrer KETEK aux patients qui présentent un allongement congénital de l'intervalle QTc, des antécédents de syndrome du QT long ou un trouble favorisant les arythmies, comme l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie non corrigée, des bradycardies pertinentes sur le plan clinique (< 50 battements/min), ainsi que chez les patients qui sont traités par des antiarythmiques de classe IA (par exemple, la quinidine et le procainamide) ou III (par exemple, l'amiodarone, le sotalol).

Il faut éviter d'administrer KETEK aux patients qui ont subi une syncope que l'on sait d'origine cardiaque ou qui ont présenté des tachyarythmies ventriculaires ou des torsades de pointes lorsqu'ils étaient traités par un médicament pouvant allonger l'intervalle QT, comme les antibiotiques macrolides ou quinolones ou des médicaments d'autres catégories qui, présume-t-on, allongent cet intervalle.

Au cours des essais cliniques, l'effet de ce médicament sur l'intervalle QTc était peu prononcé (environ 1 milliseconde en moyenne). On n'a signalé aucune torsade de pointes ni aucune autre arythmie ventriculaire grave ou syncope attribuable à cette dernière au cours du programme clinique, et on ne fait état d'aucun sous-groupe présentant un tel risque.

Le traitement par KETEK n'a entraîné aucune augmentation de la morbidité ni de la mortalité d'origine cardiovasculaire attribuable à l'allongement de l'intervalle QTc chez les 4780 patients ayant participé aux essais cliniques, et parmi lesquels 204 présentaient un allongement de l'intervalle QTc au départ.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de torsade de pointes chez des patients traités par KETEK.

Statines

Une concentration plasmatique élevée de statines peut accroître le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Par conséquent, l'administration concomitante de télithromycine et de statines principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 doit être évitée.

Appareil digestif

Colite à Clostridium difficile

On a signalé des cas de colite à *Clostridium difficile* durant l'emploi de nombreux antibactériens, dont KETEK. Cette affection peut se manifester par une diarrhée bénigne ou dégénérer en colite mortelle. Par conséquent, il importe d'envisager ce diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon consécutifs à l'administration de tout agent antibactérien. On a rapporté la survenue de la colite à *C. difficile* jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *C. difficile*. Cette bactérie produit les toxines A et B qui contribuent à l'installation de la colite à *C. difficile*. Cette affection peut être une cause de morbidité et de mortalité considérables et elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

En présence de colite à *C. difficile* présumée ou confirmée, on doit prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas les moins graves répondent habituellement à l'abandon des antibactériens qui ne ciblent pas *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, d'un supplément protéique et d'un antibactérien cliniquement efficace contre *C. difficile*. Il faut pratiquer une exploration chirurgicale si l'état clinique le justifie, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

On a signalé des cas d'insuffisance hépatique aiguë et de lésions hépatiques graves, dont certains ont été mortels, chez des patients traités par KETEK. Ces réactions hépatiques (hépatite fulminante et nécrose hépatique commandant une greffe du foie, notamment) ont été observées pendant le traitement par KETEK ou immédiatement après. Dans certains cas, les lésions ont évolué rapidement et sont survenues après l'administration de quelques doses de KETEK seulement (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En outre, des cas moins graves de dysfonctionnement hépatique associés à une élévation du taux des enzymes hépatiques, une hépatite et, dans certains cas, un ictère ont été signalés lors de

l'emploi de KETEK. Ces événements associés à des formes moins graves d'hépatotoxicité étaient réversibles.

Le médecin et le patient doivent donc surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'hépatite, comme la fatigue, des malaises, l'anorexie, les nausées, l'ictère, la bilirubinurie, les selles décolorées, la douleur à la pression du foie, l'hépatomégalie ou le prurit. Les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hépatite doivent être avisés de cesser le traitement par KETEK et de consulter immédiatement un médecin pour une évaluation comportant des épreuves de la fonction hépatique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). En cas d'hépatite clinique ou d'élévation du taux de transaminases associée à d'autres symptômes systémiques, il faut cesser l'utilisation de KETEK de façon définitive.

KETEK ne doit pas être administré de nouveau aux patients qui ont des antécédents d'hépatite et/ou d'ictère associés à l'emploi des comprimés KETEK ou de tout antibiotique du groupe des macrolides (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez le patient atteint d'insuffisance hépatique grave, sauf en présence d'atteinte rénale grave. L'utilisation de KETEK chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique étant limitée, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre cet agent à ces patients (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

L'administration concomitante de KETEK ou de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (comme les inhibiteurs de la protéase et le kétoconazole) n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique grave (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

On a signalé à de très rares occasions la survenue de graves réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke, chez des patients traités par KETEK. En cas de réaction allergique, il faut cesser d'administrer KETEK et amorcer le traitement qui s'impose.

Système nerveux

Pertes de conscience

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de perte de conscience, y compris de syncope, parfois en association avec un syndrome vagal.

Fonction visuelle

Troubles visuels

L'emploi de KETEK peut causer des troubles visuels caractérisés principalement par un ralentissement de la capacité de l'œil à réaliser et à relâcher l'accommodation. Ces troubles comprennent la vision trouble, la difficulté à faire la mise au point et la diplopie. La plupart de ces effets étaient légers ou modérés; quelques cas graves ont cependant été signalés (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques, Troubles oculaires**).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il faut ramener la dose quotidienne du médicament à 400 mg (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique – Insuffisance hépatique**).

L'administration concomitante de KETEK ou de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (comme les inhibiteurs de la protéase et le kétoconazole) n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique grave (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude bien conçue et comportant une comparaison valable n'a été menée chez la femme enceinte.

Les résultats d'études menées chez les animaux font état d'effets toxiques chez l'embryon et le fœtus seulement lorsque les doses étaient toxiques pour la mère. Ces effets se sont produits à des doses de 300 mg/kg/jour chez les rates et de 60 mg/kg/jour chez les lapines, ce qui correspond

respectivement à 18,8 et à 3,75 fois la dose clinique recommandée chez l'humain. On ignore s'il existe un risque potentiel chez l'humain. On ne doit donc employer KETEK durant la grossesse que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur tout risque éventuel pour le fœtus (voir aussi la section **TOXICOLOGIE – Reproduction et Tératologie**).

Femmes qui allaitent : On ignore si la télithromycine est excrétée dans le lait maternel; elle est toutefois excrétée dans le lait animal à des concentrations environ 5 fois supérieures aux concentrations plasmatiques notées chez la mère. Des rats non sevrés indirectement exposés au médicament en raison de la consommation du lait de rates traitées par ce produit pendant 3 semaines à raison de 200 mg/kg/jour n'ont pas subi d'effets néfastes, malgré que des données indiquent la présence de taux plus élevés du médicament dans le lait que dans le plasma. Étant donné que les résultats obtenus chez l'animal ne témoignent pas toujours des effets sur l'humain, on ne doit administrer KETEK à la femme qui allaite que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur tout risque éventuel pour le nourrisson.

Enfants (de la naissance à 18 ans) : L'innocuité de KETEK n'a pas été établie chez les enfants âgés de moins de 13 ans. Au total, 124 patients âgés de 13 à 18 ans ont reçu KETEK au cours de 16 essais cliniques de phase III. L'efficacité et l'innocuité du produit ont été comparables à celles qui avaient été observées chez les patients plus âgés.

Personnes âgées : Au cours de 16 essais cliniques de phase III ($n = 4780$ patients ont fait l'objet d'une analyse d'innocuité), on a administré KETEK à 694 patients qui étaient âgés d'au moins 65 ans, dont 231 avaient au moins 75 ans.

L'efficacité et l'innocuité du produit ont été semblables à celles que l'on a observées chez les patients plus jeunes. On ne peut cependant écarter la possibilité que la sensibilité des personnes âgées à KETEK ou à la télithromycine soit plus forte que celle des autres patients.

Aucun ajustement posologique se fondant uniquement sur l'âge n'est nécessaire; cependant, on recommande d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL /min) (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On n'a signalé aucune interaction visant les épreuves de laboratoire.

Risques professionnels

Troubles visuels

L'emploi de KETEK peut causer des troubles visuels caractérisés principalement par un ralentissement de la capacité de l'œil à réaliser et à relâcher l'accommodation. Ces troubles comprennent la vision trouble, la difficulté à faire la mise au point et la diplopie. La plupart de ces effets étaient légers ou modérés; quelques cas graves ont cependant été signalés. Le patient doit être informé que, s'il éprouve de tels effets, il doit consulter un professionnel de la santé; la prise de KETEK à l'heure du coucher pourra être envisagée (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques, Troubles oculaires**).

Pertes de conscience

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de perte de conscience, y compris de syncope, parfois en association avec un syndrome vagal.

Conduite d'un véhicule ou opération de machinerie

En raison du risque de troubles visuels, de pertes de conscience, de confusion ou d'hallucinations, le patient doit réduire au minimum l'exécution de tâches comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machinerie lourde, ou la pratique d'autres activités exigeant de la vigilance durant le traitement par KETEK. Les patients qui éprouvent des symptômes visuels, des pertes de conscience, de la confusion ou des hallucinations durant le traitement par KETEK ne doivent pas conduire, faire fonctionner de la machinerie lourde ni pratiquer d'autres activités potentiellement dangereuses.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Durant les essais cliniques, certains des patients ont présenté des effets indésirables inhérents à l'utilisation des antibactériens. La plupart de ces effets étaient légers ou modérés et transitoires.

Au cours de tous les essais de phase III, le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables survenus en cours de traitement et pouvant être liés à l'administration du médicament chez 2,3 % des patients traités par KETEK (télithromycine). Les abandons au sein des groupes qui recevaient KETEK étaient pour la plupart attribuables à des effets indésirables survenus en cours de traitement et visant l'appareil gastro-intestinal, principalement la diarrhée (0,5 %), les nausées (0,4 %) et les vomissements (0,5 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité de KETEK administré à raison de 800 mg, 1 fois par jour, a été évaluée chez 4780 patients en tout ($N = 2702$ au cours d'essais comparatifs) traités pendant 5 jours ou de 7 à 10 jours (voir la section **ESSAIS CLINIQUES** pour obtenir des précisions).

Les investigateurs ont considéré que les effets indésirables survenus en cours de traitement qui figurent dans le tableau suivant, observés chez au moins 1,0 % de tous les patients traités par KETEK au cours de tous les essais de phase III pouvaient être liés à l'administration du médicament.

Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement et pouvant être liés au médicament signalés au cours de tous les essais cliniques de phase III (Fréquence [%])

Effet indésirable <u>Système, organe/terme privilegié</u>	KETEK (toutes les études) $n = 4780$ (% de sujets)	KETEK (études comparatives) $n = 2702$ (% de sujets)	Agent comparateur $n = 2139$ (% de sujets)
Appareil digestif			
Diarrhée (SAP)	8,1	10,0	8,0
Nausées	5,5	7,0	4,1
Vomissements (SAP)	1,9	2,4	1,4
Selles molles	1,5	2,1	1,4
Douleurs abdominales (SAP)	1,0	1,3	0,7
Flatulence	0,9	1,4	0,9
Dyspepsie	0,9	1,4	1,0
Système nerveux			
Étourdissements (sauf les vertiges)	1,9	2,8	1,5
Céphalées	1,5	2,0	2,5
Dysgueusie	1,1	1,5	3,6

SAP : sans autre précision

Effets indésirables visuels

Le tableau ci-après illustre la fréquence des effets indésirables visuels survenus pendant le traitement, en fonction de l'âge et du sexe des patients, observés au cours de l'ensemble des essais comparatifs de phase III.

Fréquence des effets indésirables visuels survenus pendant le traitement, en fonction de l'âge et du sexe des patients, observés au cours de l'ensemble des essais comparatifs de phase III

Sexe/Âge	Essais de phase III	
	Télithromycine	Comparateurs*
Femmes ≤ 40 ans	2,05 % (14/682)	0,00 % (0/534)
Femmes > 40 ans	1,00 % (7/703)	0,35 % (2/574)
Hommes ≤ 40 ans	1,24 % (7/563)	0,48 % (2/417)
Hommes > 40 ans	0,27 % (2/754)	0,33 % (2/614)
Total	1,11 % (30/2702)	0,28 % (6/2139)

* Tous les agents comparateurs regroupés

Lors des essais de phase III, la fréquence la plus élevée d'effets indésirables visuels a été observée chez les femmes âgées de 40 ans et moins. Par ailleurs, les hommes de plus de 40 ans ont présenté un profil semblable à celui des patients qui avaient reçu un agent comparateur.

Durant les essais cliniques, on a signalé l'élévation du taux des enzymes hépatiques (AST, ALT et phosphatases alcalines). La fréquence globale de la hausse de la concentration de transaminases était semblable à celle qui a été constatée pour les comparateurs. On a signalé des cas non fréquents où cette hausse dépassait 3 fois la limite supérieure de la normale. L'élévation du taux des enzymes hépatiques ne donnait généralement lieu à aucun symptôme et était réversible.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Ensemble des essais

Au cours des essais comparatifs, y compris le vaste essai mené dans un contexte de soins habituel, les investigateurs ont considéré que les autres effets indésirables suivants, survenus chez au moins 0,1 % des patients traités par KETEK, mais chez moins de 1 % d'entre eux, pouvaient être liés à l'administration de ce médicament.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : anémie, éosinophilie, leucopénie, neutropénie, thrombocythémie.

Troubles cardiaques : bloc de branche, palpitations.

Troubles de l'appareil auditif et du labyrinthe : vertiges.

Troubles oculaires : Les effets indésirables visuels comprenaient généralement la vision trouble, la difficulté de focalisation et la diplopie. La plupart de ces effets étaient légers ou

modérés; quelques cas graves ont cependant été signalés. Certains patients ont dû interrompre leur traitement en raison de ces symptômes. Selon les renseignements fournis, les troubles visuels étaient apparus après la prise du médicament, à n'importe quel moment pendant le traitement, mais on constate qu'ils sont la plupart du temps survenus après la première ou la deuxième prise. Les symptômes duraient plusieurs heures et réapparaissaient lors de la prise suivante chez certains patients. Parmi ceux qui ont continué à prendre le médicament, quelques-uns ont vu leurs symptômes disparaître en cours de traitement, alors que d'autres les ont éprouvés jusqu'à la fin de celui-ci. Ces effets indésirables n'ont été associés à aucun signe d'anomalie oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : ballonnement abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale (basse), douleur abdominale (haute), sensibilité abdominale, colite associée à une antibiothérapie, stomatite aphteuse, aptyalisme, constipation, sécheresse des lèvres, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, flatulences, selles fréquentes, gastrite, troubles gastro-intestinaux, dérangement gastro-intestinal, reflux gastro-œsophagien, glossite, glossodynie, ulcération buccale, douleur pharyngo-laryngée, œsophagite par reflux, inconfort gastrique, stomatite, vomissements, selles liquides.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : asthénie, fatigue, œdème périphérique.

Troubles hépatobiliaires : cholestase, hépatite, lésion hépatocellulaire. On a noté en de rares occasions une lésion hépatique s'accompagnant de symptômes, avec ou sans ictère, qui était réversible.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : infections fongiques (sans autre précision), gastro-entérite, candidose buccale, sinusite, candidose vaginale, vaginite, mycose vaginale.

Troubles métaboliques et alimentaires : anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur dorsale, crampes musculaires.

Troubles du système nerveux : agueusie, perturbation de l'attention, dysgueusie, paresthésie, paresthésie orale, somnolence.

Troubles psychiatriques : rêves anormaux, anxiété, insomnie, nervosité, cauchemars.

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie, diminution de la clairance rénale de la créatinine, polyurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : dysménorrhée, irritation vaginale.

Troubles cutanés et sous-cutanés : dermatite allergique, eczéma, prurit, éruptions cutanées, accroissement de la sudation, urticaire.

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices.

Parmi les autres effets observés en de rares occasions (< 0,1 %), on compte les suivants : augmentation du taux de phosphatases alcalines, bradycardie, coagulopathie (troubles de la coagulation), élévation du taux de bilirubine sérique, érythème polymorphe, œdème du visage, hyperkaliémie, hypotension, prolongation de l'intervalle QT, arythmie sinusale (auriculaire).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

On a évalué les modifications notables sur le plan clinique des variables hématologiques et biologiques pour tous les essais de phase III et comparé l'incidence de chacune d'elles entre les essais sur la pneumonie extrahospitalière (PEH) et les autres essais.

Modifications courantes notables sur le plan clinique des variables hématologiques et biologiques observées lors des essais comparatifs de phase III (essais sur la PEH et autres essais)

Variable biologique	Modification notable sur le plan clinique	Essais sur la PEH (% de sujets)		Autres essais (% de sujets)	
		KETEK	Comparateur	KETEK	Comparateur
Clairance de la créatinine ↓	< 50 mL/min	4,0	5,7	4,2	4,9
SGPT/ALT ↑	> 3 LSN	2,5	2,8	1,2	1,1
SGOT/AST ↑	> 3 LSN	2,4	2,2	0,6	0,8
Variable hématologique					
Éosinophiles ↑	> 1000/mm ³	1,6	1,5	0,8	1,2
Leucocytes ↓	< 3000/mm ³	1,1	1,7	0,8	0,2
Neutrophiles ↓	< 1500/mm ³	3,0	4,0	2,0	1,7
Potassium ↑	> 5,5 mmol/L	3,6	3,8	1,1	1,1

LSN = limite supérieure de la normale, établie selon les valeurs de référence du laboratoire

On a observé une plus grande incidence de modifications notables sur le plan clinique touchant la fonction hépatique lors des essais sur la PEH, en raison de la gravité de l'affection sous-jacente. On a en effet constaté une augmentation plus fréquente des modifications de la fonction hépatique chez les sujets qui présentaient déjà des taux élevés au départ. De même, une diminution de la clairance de la créatinine est survenue plus souvent chez les sujets qui, au début de l'étude, affichaient des valeurs inférieures à la plage normale élargie. On ne considère toutefois aucune de ces modifications comme étant significative sur le plan clinique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance : exacerbation de la myasthénie grave, réactions allergiques graves, y compris anaphylaxie et œdème de Quincke, pancréatite, torsades de pointes et perte de conscience, y compris syncope, parfois en association avec un syndrome vagal (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), confusion, hallucinations, anosmie, arthralgie et myalgie.

Des cas graves d'hépatotoxicité dont certains ont été mortels (hépatite fulminante, nécrose hépatique et insuffisance hépatique, notamment) ont été signalés chez quelques patients traités par KETEK. Ces réactions ont été observées pendant le traitement ou peu après. Dans certains de ces cas, les lésions hépatiques ont évolué rapidement et sont survenues après l'administration de quelques doses seulement (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ces réactions graves ont été associées, chez certains patients mais pas tous, à d'importantes affections sous-jacentes ou à l'emploi concomitant d'autres médicaments. Les données des rapports de pharmacovigilance et des essais cliniques montrent que, dans la plupart des cas, le dysfonctionnement hépatique a été léger ou modéré.

Des cas spontanés d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome de Stevens-Johnson ont été observés chez certains patients. Aucun lien de causalité n'a cependant été établi entre l'administration de KETEK et la survenue de ces réactions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme certains autres macrolides, la télithromycine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 et inhibe l'activité de celle-ci. Par conséquent, l'administration concomitante de la télithromycine avec d'autres médicaments qui sont eux aussi principalement métabolisés par cette isoenzyme peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments administrés en concomitance (voir la section **Interactions médicament-médicament**).

Aperçu

Interactions médicament-médicament

KETEK (télithromycine) est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme 1A de ce même cytochrome (CYP1A).

Effets de la télithromycine sur d'autres médicaments

Les résultats d'études portant sur les interactions médicamenteuses *in vitro* ont révélé que la télithromycine inhibe fortement l'activité de l'isoenzyme CYP3A4, ainsi que celle de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ (CYP2D6), mais dans une moindre mesure. On peut donc raisonnablement s'attendre à ce que l'administration concomitante de KETEK et de médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes (c'est-à-dire des substrats de l'isoenzyme CYP3A4) se traduise par une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments, pouvant accroître ou prolonger leur effet thérapeutique ou accentuer leurs effets indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre concurremment KETEK et des substrats de l'isoenzyme CYP3A4, particulièrement si la biodisponibilité de ces médicaments est faible.

Les résultats d'études *in vivo* menées sur le midazolam, la simvastatine et le cisapride ont permis de constater que la télithromycine inhibe l'isoenzyme CYP3A4 fortement dans l'intestin et modérément dans le foie. Il est difficile de prédire le degré d'inhibition en présence de différents substrats de l'isoenzyme CYP3A4. Par conséquent, les patients prenant des médicaments qui sont de tels substrats et dont la marge thérapeutique est étroite doivent faire l'objet d'une surveillance clinique pendant leur traitement par KETEK. L'administration concomitante de médicaments principalement métabolisés par cette enzyme peut entraîner l'augmentation de leur concentration plasmatique, celle-ci étant susceptible d'accroître les effets indésirables. La télithromycine inhibe légèrement l'activité de l'isoenzyme CYP2D6.

Effets d'autres médicaments sur la télithromycine

Il est probable que l'administration concomitante d'inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (comme la rifampine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) se traduise par l'obtention d'une concentration de télithromycine sous-thérapeutique et l'absence d'effet de ce médicament.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (comme le ritonavir et le kétoconazole) peut accroître la concentration plasmatique de la télithromycine.

Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses connues ou prévisibles

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaires d'ordre clinique
Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4			
Itraconazole	EC	↑ de la concentration plasmatique de la télithromycine	<p>Cette interaction ne commande pas l'ajustement posologique de la télithromycine.</p> <p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions entre l'itraconazole, inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, et KETEK à la suite de l'administration de doses répétées ont révélé que la concentration plasmatique maximale de la télithromycine avait augmenté de 22 % et que l'ASC de ce médicament s'était accrue de 54 % lorsqu'il était administré en concomitance avec l'itraconazole.</p>
Kétoconazole	EC	↑ de la concentration plasmatique de la télithromycine ↓ de la concentration plasmatique du kétoconazole	<p>Cette interaction ne commande pas l'ajustement posologique de la télithromycine.</p> <p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions entre le kétoconazole, inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, et KETEK à la suite de l'administration de doses répétées ont révélé que la concentration plasmatique maximale de la télithromycine avait augmenté de 51 % et que l'ASC de ce médicament s'était accrue de 95 %. La concentration plasmatique maximale et l'ASC du kétoconazole avaient toutes deux diminué de 20 % lorsque ce médicament et KETEK avaient été administrés simultanément.</p>
Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4			
Rifampine	EC	↓ de la concentration de la télithromycine	<p>On doit éviter d'administrer KETEK concurremment à la rifampine.</p> <p>L'administration concomitante de doses répétées de rifampine et de télithromycine a donné lieu à une diminution de la C_{max} et de l'ASC de la télithromycine de 79 % et de 86 % respectivement.</p> <p>L'induction s'est graduellement atténuée au cours des 2 semaines qui ont suivi la fin du traitement par la rifampine.</p>
Substrats de l'isoenzyme CYP3A4			
Benzodiazépines	EC	↑ de la concentration du midazolam	L'administration concomitante par voie orale ou intraveineuse du midazolam et de KETEK est associée à l'augmentation de la concentration plasmatique du midazolam. Par conséquent, il faut

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaires d'ordre clinique
			<p>ajuster la posologie du midazolam au besoin et surveiller l'état clinique du patient. On doit également prendre ce genre de précautions lorsqu'on administre d'autres benzodiazépines qui sont métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4, par exemple le triazolam et, dans une moindre mesure, l'alprazolam.</p> <p>L'administration concomitante de KETEK et du midazolam par voie intraveineuse ou orale s'est traduite par une ASC du midazolam respectivement 2 et 6 fois plus grande en raison de l'inhibition du métabolisme de ce médicament reposant sur l'isoenzyme CYP3A4.</p> <p>Il est peu probable que KETEK interagisse avec les benzodiazépines qui ne sont pas métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 (témazépam, nitrazépam, lorazépam).</p>
Cisapride	EC	↑ de la concentration plasmatique du cisapride	<p>Il est contre-indiqué d'administrer simultanément KETEK et le cisapride (voir la section CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>La concentration plasmatique maximale du cisapride (agent pouvant allonger l'intervalle QT) à l'état d'équilibre s'est accrue de 95 % lorsque ce médicament a été administré concurremment à des doses répétées de télichromycine, ce qui a donné lieu à un allongement marqué de l'intervalle QTc.</p>
Ergotamine ou dihydroergotamine	RT		<p>On a signalé un ergotisme aigu, qui se caractérise par un vasospasme périphérique grave et une dysesthésie, à la suite de l'administration simultanée d'antibiotiques macrolides et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, qui ont un effet vasoconstricteur.</p> <p>Jusqu'à ce qu'on dispose d'autres données, il est contre-indiqué d'administrer KETEK concurremment à ces médicaments (voir la section CONTRE-INDICATIONS).</p>
Pimozide	RT	Risque d'↑ de la concentration plasmatique du pimozide	<p>L'emploi simultané de KETEK et du pimozide est contre-indiqué (voir la section CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Bien qu'aucune étude n'ait porté sur les interactions entre KETEK et le pimozide (agent pouvant allonger l'intervalle QT), il existe un risque possible d'augmentation de la concentration plasmatique du pimozide en raison de l'inhibition des voies enzymatiques CYP3A4 par KETEK, comme c'est le cas pour les macrolides.</p>
Statines	EC	↑ de la concentration de la simvastatine	<p>Des taux élevés de simvastatine peuvent accroître le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Il importe donc d'éviter l'administration concomitante de la télichromycine avec la simvastatine ou avec d'autres statines principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4. Au moment de prescrire</p>

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaires d'ordre clinique
		↑ de la concentration du métabolite acide de la simvastatine	<p>KETEK, il faudra envisager interrompre l'administration des statines pendant la durée du traitement ou prévoir un intervalle de 12 heures entre l'administration de ces 2 médicaments. On devra également assurer une surveillance étroite des patients afin de déceler tout signe ou symptôme de myopathie ou de rhabdomyolyse.</p>
	RT	↑ des concentrations de lovastatine et d'atorvastatine	<p>Lorsque la simvastatine a été administrée en concomitance avec la télichromycine, la C_{max} et l'ASC de la simvastatine ont augmenté de 5,3 fois et de 8,9 fois respectivement tandis que la C_{max} et l'ASC du métabolite acide de ce médicament ont augmenté de 15 fois et de 12 fois respectivement.</p> <p>Lors d'un autre essai clinique au cours duquel on a administré la télichromycine et la simvastatine à 12 heures d'intervalle, la C_{max} et l'ASC de la simvastatine ont augmenté de 3,4 fois et de 3,8 fois respectivement tandis que la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de ce médicament ont augmenté de 3,2 fois et de 4,3 fois respectivement. Ces taux représentent environ la moitié de ceux qui ont été observés lors de l'administration concomitante de la simvastatine et de la télichromycine.</p> <p>Les concentrations de la simvastatine se sont accrues en raison de l'inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 par la télichromycine.</p>
	RT	↑ de la concentration de pravastatine	<p>De même, on peut s'attendre à ce qu'il y ait interaction avec la lovastatine et, dans une moindre mesure, l'atorvastatine. Bien que la pravastatine ne soit pas métabolisée par le cytochrome P₄₅₀ (CYP), les transporteurs OATP1 des cellules hépatiques jouent un rôle important dans l'élimination de cette dernière par l'organisme. On a démontré que les macrolides et la télichromycine sont parvenus à entraîner l'inhibition <i>in vitro</i> des transporteurs OATP1. La télichromycine inhibe légèrement <i>in vitro</i> le captage de la pravastatine par les transporteurs. La pertinence <i>in vivo</i> de ces résultats obtenus <i>in vitro</i> n'a pas été établie dans le cas de la télichromycine. La fluvastatine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP2C9 plutôt que par la CYP3A4, et l'inhibition <i>in vitro</i> des transporteurs n'a pas été associée à une augmentation de l'exposition des patients à la fluvastatine. Par conséquent, on prévoit que ce produit n'engendrera aucune interaction médicamenteuse. La rosuvastatine est principalement éliminée sous forme inchangée (métabolisée dans une proportion de seulement 10 % par l'isoenzyme CYP2C9). Bien qu'on sache qu'elle est un substrat de l'OATP1B1 <i>in vitro</i>, on croit que d'autres protéines agissent à titre de transporteurs. Compte tenu de l'information dont on dispose actuellement, la pertinence de ces résultats en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses avec la télichromycine n'a pas été établie.</p>
	RT	↑ de la concentration de rosuvastatine	

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaires d'ordre clinique
Substrats de l'isoenzyme CYP2D6			
Paroxétine	EC		On n'a signalé aucun effet pharmacocinétique sur la paroxétine lorsque celle-ci était administrée en concomitance avec KETEK.
Métoprolol	EC	↑ de la concentration du métoprolol	<p>Lorsque le métoprolol a été administré concurremment à KETEK, sa C_{max} et son ASC ont augmenté d'environ 38 %, mais on n'a observé aucun effet sur la demi-vie d'élimination du métoprolol. L'administration concomitante d'une seule dose de métoprolol ne modifie pas l'exposition à la télithromycine.</p> <p>Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une exposition accrue au métoprolol (un substrat de l'isoenzyme CYP2D6) pourrait revêtir une importance clinique. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de KETEK et du métoprolol chez ces patients.</p>
Substrats de l'isoenzyme CYP1A2			
Théophylline	EC		<p>On n'a signalé aucun effet pharmacocinétique sur la théophylline qui soit cliniquement pertinent lorsque celle-ci était administrée en concomitance avec KETEK.</p> <p>Il faut cependant laisser s'écouler 1 heure entre l'administration des 2 médicaments, de façon à réduire la possibilité de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux.</p>

Autres interactions médicamenteuses			
Digoxine	EC	↑ de la concentration plasmatique de la digoxine	<p>Il faut envisager de surveiller les effets indésirables ou la concentration sérique de la digoxine lorsque cette dernière est administrée concurremment à KETEK.</p> <p>Il a été établi que l'administration de KETEK augmente la concentration plasmatique de la digoxine. Les concentrations plasmatiques maximale et minimale se sont accrues respectivement de 73 % et de 21 % chez des volontaires en bonne santé. Néanmoins, on n'a observé aucune variation significative des paramètres de l'ECG ni aucun signe d'intoxication à la digoxine. On a toutefois noté des interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé après l'administration concomitante des comprimés KETEK avec de la digoxine.</p>
Sotalol	EC	↓ de la concentration du sotalol	Il a été établi que l'administration de KETEK réduit la C_{max} du sotalol de 34 % et l'ASC de ce médicament de 20 % en raison de la diminution de son absorption.
Warfarine	C, EC		Il faut assurer une surveillance étroite de l'INR lors de l'administration concomitante de téli-thromycine et de warfarine et ajuster la posologie de l'anticoagulant oral au besoin. Dans certains cas, on a constaté une augmentation des effets anticoagulants de la warfarine lorsque celle-ci était associée à la téli-thromycine. On n'a cependant noté aucun effet pharmacodynamique ni pharmacocinétique sur un mélange racémique de warfarine chez des sujets en bonne santé.
Contraceptifs oraux	EC		Selon une étude portant sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, KETEK n'entrave pas l'effet anovulatoire des contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.
Ranitidine, antiacides	EC		On n'a noté aucune interaction pharmacocinétique pertinente sur le plan clinique entre la ranitidine ou les antiacides renfermant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium et KETEK.

C = étude de cas; EC = essai clinique; RT = risque théorique

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les interactions possibles entre KETEK et des médicaments métabolisés par les systèmes enzymatiques du cytochrome P₄₅₀, comme la carbamazépine, la cyclosporine, le disopyramide, l'hexobarbital, la phénytoïne, la quinidine et le triazolam. On a cependant observé pour ces agents des interactions médicamenteuses avec les macrolides. On pourrait constater l'augmentation de la concentration sérique de ces médicaments lorsque la téli-thromycine est administrée de façon concomitante.

Interactions médicament-aliment

Des études ont démontré qu'il ne se produit aucune interaction entre les aliments et le comprimé KETEK de dimension ordinaire[†]. La bioéquivalence du comprimé de dimension réduite et du comprimé de dimension ordinaire à l'état de jeûne a par ailleurs été démontrée. On peut prendre les comprimés KETEK avec ou sans aliment.

Lorsque KETEK a été administré avec 240 mL de jus de pamplemousse à des sujets en bonne santé à jeun depuis la veille, on n'a constaté aucune modification des paramètres pharmacocinétiques de la télithromycine.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie (pour obtenir des renseignements sur le millepertuis, voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu, Interactions médicament-médicament**).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a signalé aucune interaction visant les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les comprimés KETEK (télithromycine) s'administrent avec ou sans aliment (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-aliment**).

Afin de réduire les répercussions possibles des troubles visuels ou des pertes de conscience, on peut envisager la prise de la télithromycine à l'heure du coucher (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risques professionnels**).

- **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique de KETEK n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il faut ramener la dose quotidienne à 400 mg. Chez le patient traité par hémodialyse, les jours de dialyse, on doit administrer KETEK 800 mg après la séance (voir également les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

[†] Le comprimé de dimension ordinaire, présentation offerte à l'origine, n'est plus commercialisé au Canada.

- **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique de KETEK n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, sauf en présence d'une grave atteinte de la fonction rénale. Dans ce cas, il faut ramener la dose quotidienne de KETEK à 400 mg. L'utilisation de KETEK chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique étant limitée, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre cet agent à ces patients (voir également les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Infection	Dose quotidienne et voie d'administration	Fréquence d'administration	Durée du traitement
Pneumonie extrahospitalière – patient âgé d'au moins 18 ans	800 mg, voie orale (2 comprimés à 400 mg)	1 fois par jour	de 7 à 10 jours

Dose oubliée

Si le patient constate qu'il a oublié de prendre une dose de ce médicament au moment indiqué, il doit la prendre dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il ne doit pas prendre la dose oubliée et continuer de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne pas prendre plus de 1 dose de KETEK (2 comprimés) au cours d'une période de 24 heures.

SURDOSAGE

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec le centre antipoison de sa région.

L'administration de charbon activé est une mesure thérapeutique qui peut également être envisagée.

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (par exemple, par la réalisation d'une ECG et la mesure des électrolytes) et recevoir le traitement symptomatique et le traitement de soutien pertinents. Il faut s'assurer de maintenir une hydratation appropriée. On ignore si l'hémodialyse est efficace en cas de surdosage par KETEK.

Des rapports de pharmacovigilance ont révélé qu'un surdosage par KETEK (télithromycine) pouvait entraîner des symptômes gastro-intestinaux, tels que des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Au cours d'études menées chez les animaux, la télithromycine a présenté une faible toxicité aiguë, la valeur de la DL₅₀ se situant entre 1500 et 2000 mg/kg chez la souris et la dose létale minimale étant supérieure à 2000 mg/kg chez le rat. Aucun signe clinique n'a été observé chez le rat; chez la souris, on a noté de l'hypotonie à partir de la dose de 1500 mg/kg, ainsi que des tremblements avant le décès.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

KETEK (télithromycine) est un antibactérien appartenant à la nouvelle famille chimique des kétolides. Ces derniers se sont récemment intégrés à la classe des macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS). La télithromycine exerce ses effets antimicrobiens en inhibant la synthèse protéique de la bactérie, non seulement en bloquant directement la traduction de la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique, mais aussi en inhibant l'assemblage des nouveaux ribosomes.

La télithromycine inhibe la synthèse protéique en se fixant à 2 sites de la sous-unité 50S du ribosome : les domaines II et V de la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique. L'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique est respectivement 10 et 25 fois supérieure à celle de l'érythromycine A chez les souches sensibles à l'érythromycine et les souches résistantes aux macrolides. On peut attribuer cette différence sur le plan de la capacité de liaison à la présence de la chaîne latérale carbamate C11-12, qui permet à la télithromycine de demeurer liée au domaine II, même si la résistance gêne sa fixation au domaine V.

Pharmacocinétique

La télithromycine présente des propriétés cinétiques non linéaires à une vaste gamme de doses.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens relatifs à la télithromycine après l'administration quotidienne d'une seule dose et de doses répétées (pendant 7 jours) de 800 mg à des adultes en bonne santé figurent dans le tableau ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens relatifs à la télithromycine après l'administration quotidienne d'une seule dose et de doses répétées (pendant 7 jours) de 800 mg

	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)*	t_{1/2} (h)	ASC(0-24) (µg.h/mL)	C_{24 h} ((µg/mL)
Dose orale unique, moyenne (n = 18)	1,9	1	7,16	8,25	0,03
Doses orales répétées, moyenne (n = 18)	2,27	1	9,81	12,5	0,07

* Valeurs médianes

C_{max} = Concentration plasmatique maximale

T_{max} = Délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale

ASC = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé

t_{1/2} = Demi-vie plasmatique terminale

C_{24 h} = Concentration plasmatique 24 heures après l'administration

Dans une population de patients, les concentrations plasmatiques maximale et minimale étaient en moyenne de 2,9 µg/mL (± 1,55) (n = 219) et de 0,2 µg/mL (± 0,22) (n = 204) respectivement après l'administration quotidienne de KETEK à raison de 800 mg pendant 3 à 5 jours.

Absorption : Après son administration par voie orale, la télithromycine atteint sa concentration plasmatique maximale en environ 1 heure (entre 0,5 et 4 heures). Sa biodisponibilité absolue après la prise d'une seule dose de 800 mg est d'environ 57 % à la fois chez les sujets jeunes et les sujets âgés (le médicament subit un métabolisme de premier passage).

La prise d'aliments ne modifie pas la vitesse ni l'ampleur de l'absorption du comprimé de dimension ordinaire[‡]. Chez des volontaires adultes en bonne santé qui étaient à jeun, le comprimé de dimension réduite s'est révélé équivalent au comprimé de dimension ordinaire. Par conséquent, les comprimés KETEK peuvent être administrés sans égard à la consommation de nourriture.

Chez des adultes en bonne santé qui étaient à jeun, la télithromycine a atteint la concentration plasmatique maximale d'environ 2 µg/mL en 1 heure (délai médian) après la prise d'une dose de 800 mg par voie orale.

Les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre dans les 2 ou 3 jours qui suivent l'administration quotidienne de 800 mg de télithromycine et correspondent à environ 1,5 fois la concentration obtenue 7 jours après l'administration d'une seule dose.

[‡] Le comprimé de dimension ordinaire, présentation offerte à l'origine, n'est plus commercialisé au Canada.

Étude de biodisponibilité comparative

Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative avec double permutation, on a administré à des volontaires adultes en bonne santé qui étaient à jeun le comprimé reformulé de dimension réduite dosé à 400 mg et le comprimé de dimension ordinaire de télithromycine à 400 mg. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 2 x 400 mg du comprimé de dimension réduite, celui-ci s'est révélé bioéquivalent au comprimé de dimension ordinaire de télithromycine.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative de la télithromycine

Télithromycine (2 x 400 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC_T (ng.h/mL)	6136 6723 (48)	6807 7359 (42)	90,1	84,1; 96,6
ASC_I (ng.h/mL)	6492 7030 (46)	7023 7558 (41)	92,4	86,7; 98,6
C_{max} (ng/mL)	1067 1161 (43)	1188 1276 (39)	89,8	82,1; 98,3
T_{max} (h)	- 2,5	- 3,0		
T_{1/2} (h)	7,87 8,10 (25)	7,36 7,51 (21)		

* Comprimés de dimension ordinaire de 400 mg de télithromycine, Quintiles, Kansas City. (Identiques aux comprimés de dimension ordinaire de télithromycine qui ne sont plus offerts au Canada.)

† Comprimés de dimension réduite de 400 mg de télithromycine, Quintiles, Kansas City. (Identiques aux comprimés de dimension ordinaire de télithromycine actuellement offerts au Canada.)

CV = coefficient de variation

Distribution : Par rapport à une plage de concentrations pertinentes sur le plan clinique, la liaison totale *in vitro* du médicament aux protéines est d'environ 60 % à 70 % et vise principalement l'albumine sérique humaine. La liaison aux protéines ne subit aucune modification chez la personne âgée et celle qui présente une atteinte hépatique.

La télithromycine connaît une forte distribution dans tout l'organisme, comparable chez les sujets jeunes et les sujets âgés. La distribution tissulaire rapide de cet agent se traduit par l'obtention de concentrations significativement plus élevées dans la plupart des tissus cibles que

dans le plasma (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie humaine** pour obtenir des précisions).

Métabolisme : La télithromycine est principalement métabolisée dans le foie.

Les deux tiers de la dose administrée par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites tandis que le tiers est éliminé sous forme inchangée. Le principal composé circulant dans le plasma est la télithromycine. Le principal métabolite circulant de la télithromycine représente 12,6 % de l'ASC de ce médicament et exerce une faible activité antimicrobienne comparativement à la molécule mère. On a décelé 3 autres métabolites dans le plasma, les urines et les fèces, chacun représentant au plus 3 % de l'ASC de la télithromycine. On estime que l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) est responsable d'environ 50 % du métabolisme de la télithromycine, le cytochrome P₄₅₀ ne jouant aucun rôle dans le reste du métabolisme de ce médicament.

Excrétion : Après administration, 33 % de la dose de télithromycine subit un métabolisme de premier passage et 57 % de la dose atteint la grande circulation. La forme inchangée du médicament atteignant la grande circulation est éliminée par les multiples voies suivantes : 7 % sont excrétés dans les fèces (sécrétion biliaire ou intestinale), 13 % sont excrétés dans l'urine (excrétion rénale) et 37 % sont métabolisés dans le foie.

La principale demi-vie d'élimination de la télithromycine est de 2 à 3 heures et sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 10 heures après la prise d'une dose quotidienne de 800 mg.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On n'a pas étudié les paramètres pharmacocinétiques de la télithromycine au sein des populations d'enfants âgés de 12 ans ou moins. Au cours d'essais cliniques, l'analyse pharmacocinétique de la population à l'étude a permis d'obtenir des données limitées ($n = 18$) sur des enfants âgés de 13 à 17 ans. Ces données révélaient que les concentrations de télithromycine au sein de ce groupe d'âge étaient comparables à celles que l'on avait observées chez les patients de 18 à 60 ans ($n = 1329$).

Personnes âgées : Chez des sujets âgés de plus de 65 ans souffrant d'infections respiratoires ($n = 20$), la C_{\max} plasmatique et l'ASC de la télithromycine ont augmenté de 30 % et de 40 % respectivement, comparativement aux valeurs obtenues chez des patients de moins de 65 ans ($n = 142$). Chez des sujets âgés de 65 à 92 ans ($n = 14$), la C_{\max} plasmatique et l'ASC de la télithromycine ont augmenté de 100 % et de 120 % respectivement, comparativement aux valeurs obtenues chez des adultes en bonne santé âgés de 19 à 29 ans ($n = 12$), après l'administration de doses quotidiennes de 800 mg pendant 10 jours. On n'a observé aucune variation statistiquement significative de la demi-vie d'élimination.

Aucun ajustement posologique se fondant uniquement sur l'âge n'est nécessaire; cependant, on recommande d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques**).

Sexe : On n'a constaté aucune différence statistique entre les hommes et les femmes quant aux valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max} et de la demi-vie d'élimination suivant l'administration quotidienne d'une dose unique et de doses répétées de 800 mg de KETEK respectivement à 18 jeunes volontaires (20 à 34 ans) et à 14 volontaires âgés (65 à 92 ans) en bonne santé.

Insuffisance hépatique : Au cours de 2 études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique variant de légère à grave (grade A, B et C selon la classification de Child-Pugh) comportant l'administration d'une seule dose de 800 mg à 12 patients et de doses répétées de 800 mg à 13 patients, la C_{max} , l'ASC et la $t_{1/2}$ de la télichromycine étaient semblables aux valeurs obtenues chez des sujets en bonne santé appariés en fonction de l'âge et du sexe. On fait état pour les 2 études d'une hausse de l'élimination rénale du médicament chez les insuffisants hépatiques, indiquant que cette voie compenserait en partie la diminution de la clairance métabolique.

Aucun ajustement posologique de KETEK n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, sauf en présence d'une grave atteinte de la fonction rénale. L'utilisation de KETEK chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique étant limitée, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre cet agent à ces patients (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques**).

Insuffisance rénale : Chez 20 patients atteints d'insuffisance rénale variant de légère à grave, l'augmentation des valeurs de la C_{max} et de l'ASC se situait entre 37 % et 38 % et entre 41 % et 52 % respectivement, comparativement aux résultats obtenus chez des sujets normaux en bonne santé.

En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la dose quotidienne doit être ramenée à 400 mg (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques**).

Au cours d'une étude ayant porté sur l'administration d'une seule dose de télichromycine 2 heures après la dialyse chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse ($n = 10$), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC étaient semblables à celles obtenues chez des sujets normaux en bonne santé (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques**).

Personne présentant de multiples insuffisances : On a évalué les effets de la perturbation de plusieurs voies d'élimination chez 12 sujets âgés d'au moins 60 ans présentant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine = 24 à 80 mL/min) et ayant reçu du kétoconazole afin d'inhiber la voie du CYP3A4. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et d'une perturbation concomitante du métabolisme hépatique, l'exposition à la télithromycine a donné lieu au cours de cette étude aux valeurs les plus élevées de la plage obtenue au cours des essais cliniques de phase III. En cas d'insuffisance rénale grave, s'accompagnant ou non d'insuffisance hépatique, on recommande donc de réduire la posologie de KETEK (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale** et **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante se situant entre 15 et 30 °C. Protéger de la chaleur et de la lumière, hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés de dimension réduite (*Nouvelle préparation sans lactose ni amidon*)

Les comprimés KETEK (télithromycine) dosés à 400 mg sont offerts sous forme de comprimés (environ 8,7 x 13,9 mm) pelliculés ovales de couleur orange pâle, gravés « H3647 » sur une face et « 400 » sur l'autre, dans les formats suivants : flacons de 60 comprimés.

Noyau du comprimé : télithromycine, cellulose microcristalline, povidone, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium.

Enrobage du comprimé : polyéthylèneglycol, hydroxypropylméthylcellulose, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

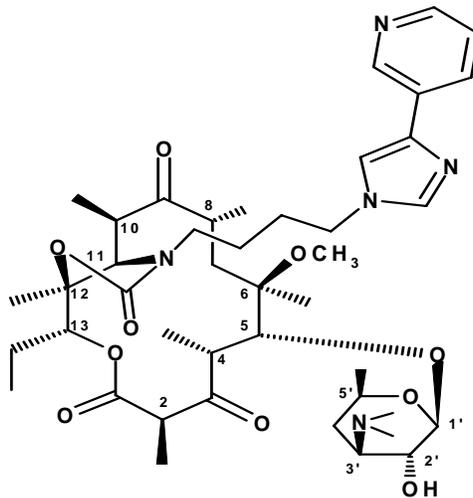
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : télithromycine

Nom chimique : 3-dé[(2,6-didéoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-11,12-didéoxy-6-*O*-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[[4-[4-(pyridinyl)-1*H*-imidazol-1-yl]butyl]imino]érythromycine

Formule moléculaire : C₄₃ H₆₅ N₅ O₁₀

Formule développée :



Masse moléculaire : 812,0

Description : poudre blanche ou presque blanche

Solubilité : très soluble dans le dichlorométhane, l'éthanol, le méthanol, l'acétonitrile et l'acétone; très peu soluble dans l'eau

pKa : 2,4 (noyau pyridinium), 5,1 (noyau imidazole), 8,7 (fonction diméthylamine)

Coefficient de partage : c = 3,05 mg/0,1 mL d'octanol à 25 °C

ESSAIS CLINIQUES

Pneumonie extrahospitalière (PEH)

L'emploi de KETEK (télithromycine) a été évalué dans le traitement de la PEH au cours de 8 essais cliniques.

Données démographiques et modalités de l'essai

Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur la PEH

Essai	Méthodologie de l'essai	Posologie et durée de traitement	Patients (n)	Âge (années)	Sexe
3006 (réf. 8)	Multicentrique, à double insu, en mode parallèle, avec randomisation et comparateur actif	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j. vs clarithromycine, 500 mg, 2 f.p.j., pendant 10 jours	KETEK – 162 clarithromycine – 156	18-92	H/F
3009* (réf. 16)	Multicentrique, à double insu, en mode parallèle, avec randomisation et comparateur actif	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j. vs trovafloxacin, 200 mg, 1 f.p.j., pendant 7 à 10 jours	KETEK – 80 trovafloxacin – 86	17-99	H/F
3001 (réf. 11)	Multicentrique, à double insu, en mode parallèle, avec randomisation et comparateur actif	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j. vs amoxicilline, 1000 mg, 3 f.p.j., pendant 10 jours	KETEK – 149 amoxicilline – 152	16-88	H/F
4003 (réf. 17)	Multicentrique, à double insu, en mode parallèle, avec randomisation et comparateur actif	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours vs clarithromycine, 500 mg, 2 f.p.j., pendant 10 jours	KETEK – 161 clarithromycine – 146	15-88	H/F
3000 (réf. 6)	Multicentrique, ouvert	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j., pendant 7 à 10 jours	197	18-79	H/F
3009 OL (réf. 18)	Multicentrique, ouvert	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j., pendant 7 à 10 jours	187	18-89	H/F
3010	Multicentrique, ouvert	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours	357	13-92	H/F
3012	Multicentrique, ouvert	KETEK, 800 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours	723	13-90	H/F

* Cet essai a été interrompu prématurément après que l'emploi de la trovafloxacin a été réservé aux personnes hospitalisées atteintes d'infections graves, l'innocuité de ce produit ayant soulevé des craintes durant la période de pharmacovigilance.

Résultats d'études

PEH : Taux de guérison clinique par étude observé au moment du suivi thérapeutique (jours 17-24)

Essai	Résultats – KETEK	Résultats – comparateur	Intervalle de confiance de 95 %
3006	88,3 %	88,5 %	[-7,8; 7,5] ^a
3009*	90,0 %	94,2 %	[-13,6; 5,2] ^a
3001	94,6 %	90,1 %	[-2,1; 11,1] ^a
4003	88,8 % (7 jours)	91,8 %	[-10,2; 4,3] ^a
3000	92,9 %	sans objet	[88,4; 96,1] ^b
3009 OL	93,6 %	sans objet	[90,0; 97,1] ^b
3010	93,0 %	sans objet	[90,3; 95,6] ^b
3012	89,3 %	sans objet	[87,1; 91,6] ^b

* Cette étude a été interrompue prématurément après que l'emploi de la trovafloxacin e a été réservé aux personnes hospitalisées atteintes d'infections graves, l'innocuité de ce produit ayant soulevé des craintes durant la période de pharmacovigilance.

^a Intervalle de confiance s'appliquant aux différences obtenues quant au taux de guérison entre les groupes de traitement

^b Intervalle de confiance bilatéral de 95 %

Le tableau figurant ci-après présente le résultat clinique du traitement par KETEK pour tous les patients ayant participé aux 8 études ayant porté sur la PEH, ainsi que pour ceux qui présentaient un risque élevé.

PEH : Taux de guérison clinique observé au moment du suivi thérapeutique (jours 17-24) chez les patients présentant un risque élevé*

	KETEK – Résultat clinique (taux de guérison en %)
Total des patients traités	1977/2175 (90,9 %)
Âge ≥ 65	295/335 (88,1 %)
Indice de gravité de la pneumonie (cote de Fine) > III	306/342 (89,5 %)
Bactériémie pneumococcique	83/95 (87,4 %)

* L'emploi de KETEK n'est pas indiqué en présence d'une PEH grave ou d'une bactériémie pneumococcique soupçonnée.

Le taux de guérison clinique associé au traitement par KETEK au cours des 8 essais cliniques indiqués ci-dessus en présence des pathogènes le plus souvent responsables de la PEH, y compris les pathogènes atypiques, figure dans le tableau suivant.

PEH : Taux de guérison clinique par pathogène observé au moment du suivi thérapeutique (jours 17-24) chez les patients évaluable sur le plan microbiologique

Pathogène	Taux de guérison clinique
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	335/357 (93,8 %)
Souches multirésistantes (SPMR) ^a	35/38 (92,1 %)
<i>Hæmophilus influenzae</i>	248/278 (89,2 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	48/56 (85,7 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	44/55 (80,0 %)
Pathogènes atypiques	
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>	23/25 (92,0 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	34/36 (94,4 %)
<i>Legionella pneumophila</i>	14/14 (100 %)

^a On définit les souches de *Streptococcus pneumoniae* multirésistantes (SPMR) comme des isolats qui présentent une résistance à au moins 2 des antibiotiques suivants : les pénicillines (*Streptococcus pneumoniae* résistant aux pénicillines ou SPRP), les macrolides (*Streptococcus pneumoniae* résistant à l'érythromycine/aux macrolides ou SPRE/SPRM), les céphalosporines de 2^e génération (p. ex., le céfuroxime), les tétracyclines ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Le tableau suivant présente le taux de guérison clinique associé au traitement par KETEK en présence de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes aux pénicillines, aux macrolides ou à plusieurs médicaments, au cours des 8 essais cliniques ayant porté sur la PEH.

Taux de guérison clinique obtenu avec KETEK en présence d'isolats antibiorésistants chez les patients participant aux essais sur la PEH

Sensibilité	Taux de guérison clinique en présence de SPMR
Toutes les souches de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	335/357 (93,8 %)
Souches résistantes aux pénicillines	20/23 (87,0 %)
Souches résistantes aux macrolides (à l'érythromycine)	32/36 (88,9 %)
Souches multirésistantes (SPMR) ^a	35/38 (92,1 %)
SPMR, y compris les souches résistantes aux pénicillines	20/23 (87,0 %)
SPMR, y compris les souches résistantes aux macrolides	25/28 (89,3 %)
SPMR, y compris les souches résistantes au céfuroxime	22/24 (91,7 %)
SPMR, y compris les souches résistantes à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole	26/29 (89,7 %)
SPMR, y compris les souches résistantes à la tétracycline ^b	11/13 (84,6 %)

^a On définit les souches de *Streptococcus pneumoniae* multirésistantes (SPMR) comme des isolats qui présentent une résistance à au moins 2 des antibiotiques suivants : les pénicillines (*Streptococcus pneumoniae* résistant aux pénicillines ou SPRP), les macrolides (*Streptococcus pneumoniae* résistant à l'érythromycine/aux macrolides ou SPRE/SPRM), les céphalosporines de 2^e génération (p. ex., le céfuroxime), les tétracyclines ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

^b Y compris les isolats résistants à la tétracycline ou à la doxycycline

Le taux de guérison clinique associé au traitement par KETEK en présence de SPMR se compare au taux obtenu dans l'ensemble de la population atteinte d'une PEH (90,9 %), de même qu'à celui observé pour toutes les souches de *Streptococcus pneumoniae* lors des essais ayant porté sur la PEH (93,8 %). En outre, tous les taux de guérison observés en présence de SPMR se sont révélés semblables, quelle que soit la classe d'antibiotiques à laquelle le micro-organisme présentait une résistance.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Généralités

Au cours d'études pharmacologiques d'innocuité, on a évalué la télithromycine à des doses maximales de 300 mg/kg administrées par voie orale (environ 23 fois la dose clinique) et de 15 mg/kg par voie i.v. (dose maximale limitée par la solubilité); des études *in vitro* ont évalué

des concentrations allant jusqu'à 500 μM (en clinique, la concentration maximale libre dans le plasma est d'environ 1 μM). Les principaux effets ont touché le système nerveux central ainsi que les appareils digestif et cardiovasculaire.

Effets sur le système nerveux central

Les résultats des études visant le système nerveux central ont révélé que la télithromycine y avait peu d'effets et seulement lorsqu'elle était administrée à fortes doses. Lorsqu'elle était administrée par voie orale en association avec la kétamine, l'oxotrémorine ou la yohimbine chez la souris à raison de 100 et de 300 mg/kg, la télithromycine a entraîné le décès; administrée par voie i.v. en association avec la kétamine, la télithromycine a également donné lieu au décès, ce qui n'a pas été le cas lorsqu'elle l'était en association avec la yohimbine ou l'oxotrémorine. Un effet semblable a déjà été signalé pour certains autres macrolides, mais pas pour tous. On n'a noté aucune interaction lorsqu'on a administré simultanément la télithromycine avec l'hexobarbital ou l'isoflurane. Des études conçues pour étudier ces observations n'ont pas permis de mettre totalement en évidence le mécanisme sous-jacent, bien que la facilitation de l'action des systèmes cholinergiques semble être responsable de l'interaction avec l'oxotrémorine.

Effets gastro-intestinaux

Administrée à des chiens par voie orale à raison de 5 mg/kg, de 15 mg/kg et de 30 mg/kg, la télithromycine a provoqué de façon sporadique des vomissements aux doses de 5 et de 30 mg/kg, mais l'incidence de cet effet était beaucoup moindre que dans le cas d'autres macrolides administrés dans des conditions semblables; on ne fait pas état de diarrhée chez cette espèce animale.

Effets cardiovasculaires

Les résultats des études visant l'appareil cardiovasculaire menées chez le chien ont révélé que la télithromycine augmentait la fréquence cardiaque et allongeait l'intervalle QTc lorsque ses concentrations plasmatiques libres étaient au moins 10 fois supérieures à celles obtenues en clinique. Au cours d'une étude comparative avec 2 autres macrolides, tous les composés ayant été administrés à des chiens éveillés à raison de 15 mg/kg sous forme de bolus intraveineux, on a fait état d'effets comparables sur les plans qualitatif et quantitatif pour les 3 composés. Des études portant sur des fibres de Purkinje isolées chez le lapin ont permis d'établir que, à des concentrations d'au moins 10 μM , la télithromycine allongeait le potentiel d'action; les macrolides comparateurs ont également donné lieu à un tel allongement à des concentrations semblables ou légèrement supérieures à celles de la télithromycine. Cette dernière a inhibé 50 % et 56 % respectivement des canaux potassiques clonés HERG (*Human ether-a-go-go-related gene*) et Kv1.5 aux concentrations de 42,5 μM et de 100 μM ; l'ampleur des effets des macrolides comparateurs était globalement semblable.

Métabolisme et paramètres pharmacocinétiques du médicament

La télithromycine a été rapidement absorbée après son administration par voie orale à des animaux, sa biodisponibilité étant de 53 %, de 36 % et de 54 % chez la souris, le rat et le chien respectivement. Les volumes de distribution correspondants chez ces espèces étaient de 1,4 L/kg, de 10,6 L/kg et de 4,9 L/kg. La radioactivité était largement distribuée chez le rat après administration par voie orale et intraveineuse, bien que les taux atteints dans le système nerveux central aient été faibles. Les taux de radioactivité dans les tissus ont diminué parallèlement aux concentrations plasmatiques, la radioactivité ayant presque totalement disparu 24 heures après l'administration du médicament. Des études portant sur le métabolisme ont permis d'établir que RU 76363, principal métabolite circulant chez l'humain, était le résultat de la perte des noyaux aryles et se retrouvait en très faibles quantités ou était absent chez le rat et le chien, mais était présent chez le singe. La télithromycine représentait également la principale fraction retrouvée dans l'urine et les fèces des rats et des chiens, les taux des autres composés présents étant faibles. La liaison aux protéines *in vitro* différait d'une espèce à l'autre : 90 %, 60 %, 45 %, 50 % et 70 % à la concentration approximative de 1 mg/L chez la souris, le rat, le chien, le singe et l'humain respectivement. Il y avait saturation de la liaison à fortes concentrations, celle-ci visant principalement l'albumine et, dans une moindre mesure, l'alpha₁-glycoprotéine acide. L'excrétion fécale prédominait (≥ 80 %) chez le rat et le chien. Les résultats d'une étude menée sur des rats ayant reçu le médicament par voie i.v. ont révélé que 58 % des indicateurs radioactifs administrés étaient excrétés dans la bile au cours des 24 heures suivantes et que 16 % se retrouvaient dans les fèces par suite de leur sécrétion directe dans la lumière intestinale.

Activité enzymatique

Des études *in vitro* visant à identifier les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ intervenant dans le métabolisme de la télithromycine ont permis d'établir que l'isoenzyme CYP3A4 hépatique est la principale voie métabolique chez l'humain, d'où un risque d'interactions médicamenteuses. Les résultats des études ont également établi que le médicament inhibe les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6, Ki valant respectivement 58 et 46 μ M.

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la télithromycine sont présentés dans la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**. Des précisions sur la distribution de la télithromycine figurent ci-dessous.

Distribution

La télithromycine connaît une grande distribution dans tout l'organisme.

Les concentrations de télithromycine observées dans les tissus des voies respiratoires, les globules blancs et les macrophages alvéolaires sont supérieures à la CMI de ce médicament à

l'égard des pathogènes respiratoires précisés. Le médicament était toujours présent dans le film liquidien de l'épithélium et les macrophages alvéolaires 48 heures après son administration.

Les concentrations atteintes par la télithromycine dans les tissus des voies respiratoires, notamment la muqueuse bronchique et le film liquidien de l'épithélium après l'administration d'une dose quotidienne de 800 mg pendant 5 jours sont présentées dans le tableau ci-après.

Pénétration et persistance de la télithromycine dans les tissus des voies respiratoires

Type de tissu	Nombre d'heures après l'administration	Concentration moyenne de télithromycine ($\mu\text{g/mL}$)		Ratio
		Tissu ou liquide	Plasma	
Sujets en bonne santé				
Film liquidien de l'épithélium	2	5,4	1,07	4,8
	8	4,2	0,605	6,5
	24	1,17	0,073	14,3
Patients				
Film liquidien de l'épithélium ^a	2	14,9	1,86	8,57
	12	3,27	0,23	13,8
	24	0,84	0,08	14,4
Muqueuse bronchique	2	3,88*	1,86	2,11
	12	1,41*	0,23	6,33
	24	0,78*	0,08	12,1

* Unités exprimées en mg/kg

^a Échantillon de tissu prélevé chez des patients présentant une inflammation des bronches et admissibles à une fibroscopie bronchique

La télithromycine se concentre fortement dans les globules blancs et s'élimine plus lentement de ces derniers que du plasma. Les concentrations moyennes de la télithromycine dans les globules blancs ont atteint la valeur maximale de 72,1 $\mu\text{g/mL}$ après 6 heures, se stabilisant à 14,1 $\mu\text{g/mL}$ 24 heures après l'administration pendant 5 jours consécutifs d'une dose quotidienne de 600 mg. Après 10 jours consécutifs de ce même traitement, ces concentrations s'établissaient à 8,9 $\mu\text{g/mL}$ 48 heures après l'administration de la dernière dose. La forte concentration qu'atteint la télithromycine dans les globules blancs et les macrophages alvéolaires peut concourir à la distribution du médicament dans les tissus enflammés.

De même, la télithromycine s'élimine lentement des macrophages alvéolaires, les concentrations de ce produit y atteignant 41 $\mu\text{g/mL}$ 24 heures après l'administration quotidienne de 800 mg pendant plus d'une journée. La dose quotidienne optimale de ce médicament est de 800 mg (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Les concentrations moyennes atteintes par la télithromycine dans les globules blancs et les macrophages alvéolaires sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Concentrations moyennes de télithromycine dans les globules blancs et les macrophages alvéolaires

Type de cellule	Nombre d'heures après l'administration	Dose (mg)	n	Concentration (µg/mL)		Ratio
				intracellulaire	plasmatique	
Sujets en bonne santé						
Globules blancs	2	600	5	64,6	0,775	87
	6	600	5	72,1	0,201	380
	12	600	5	39,4	0,049	1046
	24	600	5	14,1	0,014	1085
Macrophages alvéolaires	2	800	5	65	1,07	55
	8	800	6	100	0,605	180
	24	800	6	41	0,073	540
Patients						
Macrophages alvéolaires^a	2	800	6	69,3	1,86	40,9
	12	800	6	318	0,23	1204
	24	800	7	162	0,08	2160

^a Échantillon de tissu prélevé chez des patients présentant une inflammation des bronches admissibles à une fibroscopie bronchique

MICROBIOLOGIE

KETEK (télithromycine) est un antibactérien appartenant à la nouvelle famille chimique des kétolides. Ces derniers se sont récemment intégrés à la classe des macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS). La télithromycine exerce ses effets antimicrobiens en inhibant la synthèse protéique de la bactérie, non seulement en bloquant directement la traduction de la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique, mais aussi en inhibant l'assemblage des nouveaux ribosomes.

Il a été établi que la télithromycine se fixe plus étroitement aux ribosomes bactériens que l'érythromycine A, soit 10 et > 20 fois plus étroitement respectivement dans le cas des ribosomes sensibles à l'érythromycine A et de ceux résistants aux MLS_B (données obtenues à partir d'*Escherichia coli*). Cette liaison plus marquée semble en relation avec la présence de la chaîne latérale C11-12 et en corrélation avec les modes d'interaction très différents dont font preuve la télithromycine et l'érythromycine A à l'égard du domaine II de la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique. Elle peut également expliquer la forte activité de la télithromycine contre les agents pathogènes courants et la capacité de cette dernière à déjouer la résistance croisée chez les coques gram-positifs.

L'activité de la télichromycine contre divers isolats est présentée dans le tableau ci-après :

Spectre d'activité antibactérienne

Tableau – Activité *in vitro* de la télichromycine

	CMI de la télichromycine (µg/mL)			
	N	50	90	plage
Micro-organismes aérobies gram-positifs				
Entérocoques				
<i>E. faecalis</i>	100	≤ 0,03	4,0	0,03 - 64
<i>E. faecium</i>	100	≤ 0,03	4,0	≤ 0,03 - 32
<i>E. avium</i>	12	0,06	0,12	0,03 - 1,0
<i>E. casseliflavus</i>	77	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03 - 8,0
<i>E. raffinosus</i>	11	0,06	8,0	0,015 - > 128
<i>E. gallinarum</i>	124	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03 - 8,0
Staphylocoques				
<i>S. aureus</i>				
SASM*	376	0,06	0,12	≤ 0,03 - 64
SARM**	172	> 64	> 64	0,06 - > 64
Staphylocoques à coagulase négative				
<i>S. epidermidis</i> Oxa-S	264	≤ 0,06	> 16	≤ 0,06 - > 16
<i>S. epidermidis</i> Oxa-R	136	> 16	> 16	≤ 0,06 - > 16
<i>S. saprophyticus</i>	75	0,12	0,25	≤ 0,06 - > 16
<i>S. haemolyticus</i> Oxa-S	19	≤ 0,06	0,12	≤ 0,06 - 0,12
<i>S. haemolyticus</i> Oxa-R	56	≤ 0,06	> 16	≤ 0,06 - > 16
<i>S. hominis</i>	75	≤ 0,06	0,25	< 0,06 - > 16
<i>S. simulans</i> Oxa-S	30	≤ 0,06	0,25	≤ 0,06 - > 16
<i>S. simulans</i> Oxa-R	45	> 16	> 16	≤ 0,06 - > 16
<i>S. warnerii</i> Oxa-S	76	0,12	> 16	≤ 0,06 - > 16
Streptocoques				
<i>Streptococcus agalactiae</i>	206	≤ 0,03	0,12	≤ 0,03 - 2,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	238	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03 - 2
Streptocoques du groupe C	19	0,03	0,06	≤ 0,08 - 0,25
Streptocoques du groupe G	46	0,03	0,06	≤ 0,06 - 0,15
Streptocoques du groupe F	35	0,015	0,03	≤ 0,008 - 0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	611	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06 - 0,5
<i>S. pneumoniae</i> Péni-S	373	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03 - 0,5
<i>S. pneumoniae</i> Péni-MS	93	≤ 0,03	0,25	≤ 0,03 - 1,0
<i>S. pneumoniae</i> Péni-R	110	0,12	1	≤ 0,03 - 2,0
<i>S. pneumoniae</i> Éry-S, Clin-S	537	≤ 0,06	0,06	≤ 0,06 - ≤ 0,06
<i>S. pneumoniae</i> Éry-R, Clin-R	24	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06 - 0,25

	CMI de la téli-thromycine (µg/mL)			
	N	50	90	plage
<i>S. pneumoniae</i> Éry-R, Clin-S	47	0,25	0,5	≤ 0,06 - 0,5
Streptocoques du groupe <i>viridans</i>	223	0,12	0,5	0,03 - 4,0
<i>Streptococcus salivarius</i>	14	0,12	0,5	0,03 - 0,5
<i>Streptococcus mitis</i>	106	0,12	0,5	0,03 - 4,0
<i>Streptococcus sanguis</i>	48	0,12	0,5	0,03 - 1
Micro-organismes aérobies gram-négatifs				
<i>Neisseria meningitidis</i>	10	0,015	0,5	≤ 0,008 - 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	30	0,25	0,5	0,12 - 1
<i>Neisseria weaverii</i>	15	0,125	0,25	≤ 0,016 - 1,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	148	0,06	0,12	≤ 0,015 - 0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	100	2,0	4,0	0,03 - 8,0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	41	2,0	8,0	0,12 - 8,0
Bacilles gram-positifs				
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	20	0,12	0,25	0,12 - 0,5
Espèces du genre <i>Corynebacterium</i>	14	≤ 0,016	≤ 0,016	≤ 0,016 - 0,03
<i>Listeria monocytogenes</i>	55	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06 - 4,0
Espèces du genre <i>Leuconostoc</i>	15	0,03	0,06	0,03 - 0,06
Espèces du genre <i>Pediococcus</i>	25	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03 - 2,0
Espèces du genre <i>Lactobacillus</i>	10	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03
Autres micro-organismes				
<i>Legionella pneumophila</i>	46	0,06	0,12	0,06 - 0,12
Espèces du genre <i>Legionella</i> différentes de <i>pneumophila</i>	43	0,06	0,12	0,004 - 0,3
<i>Pasteurella multocida</i>	12	1,0	1,0	0,25 - 1,0
EF-4b	20	0,25	1,0	0,125 - 1,0
<i>Eikenella corrodens</i>	19	0,5	1,0	0,03 - 1
<i>Weeksella zoohelcum</i>	10	0,5	0,5	0,25 - 1,0
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>	19	0,06	0,25	0,03 - 2,0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	46	0,06	0,12	0,06 - 0,12
<i>Mycoplasma hominis</i>	43	32	32	16 - 32
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	33	0,06	0,25	0,06 - 0,25
Bactéries anaérobies				
Espèces du genre <i>Actinomyces</i>	16	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015 - ≤ 0,015
<i>Bacteroides gracilis</i>	11	0,5	1,0	0,125 - 2,0
<i>Bacteroides urealyticus</i>	17	0,5	1,0	0,125 - 2,0
<i>Bacteroides tectum</i>	22	0,25	0,5	0,125 - 0,5
<i>Prevotella bivia</i>	21	0,25	0,5	≤ 0,015 - 4,0
<i>Prevotella</i> du groupe <i>melaninogenica</i>	18	0,25	2,0	0,06 - 16
<i>Prevotella intermedia</i>	11	0,03	0,06	≤ 0,015 - 0,25
<i>Prevotella oris-buccae</i>	22	0,25	1,0	0,125 - 8,0
<i>Prevotella heparinolytica</i>	16	0,25	0,5	0,06 - 0,5

	CMI de la télithromycine (µg/mL)			
	N	50	90	plage
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	11	0,015	> 32	0,015 - > 32
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	13	0,03	0,06	≤ 0,015 - 0,06
Espèces du genre <i>Porphyromonas</i>	11	0,03	0,03	0,015 - 0,125
<i>Porphyromonas levii</i>	10	0,008	0,016	0,002 - 0,016
<i>Porphyromonas canoris</i>	10	0,06	0,125	≤ 0,015 - 0,125
<i>Porphyromonas macacæ</i>	13	0,03	0,06	0,03 - 0,06
<i>Bilophila wadsworthia</i>	16	2,0	4,0	0,5 - 4,0
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	30	2,0	4,0	0,01 - 8,0
<i>Fusobacterium varium</i>	17	> 32	> 32	4,0 - > 32
<i>Fusobacterium russii</i>	12	0,5	16	≤ 0,015 - 32
<i>Fusobacterium</i> du groupe I	19	2	4,0	≤ 0,015 - 8,0
<i>Fusobacterium</i> du groupe II	12	32	> 32	2 - > 32

* SASM : *S. aureus* sensible à la méthicilline; ** SARM : *S. aureus* résistant à la méthicilline;

CMI : concentration minimale inhibitrice

Péni : pénicilline G; MS : moyennement sensible; Clin : clindamycine; Éry : érythromycine A; Oxa-S : sensible à l'oxacilline (méthicilline); Oxa-R : résistant à l'oxacilline (méthicilline)

La télithromycine exerce son activité contre *S. pneumoniae* quelle que soit la sensibilité des isolats aux autres classes d'antibactériens, tels que les pénicillines et les macrolides, y compris les micro-organismes qui présentent les 2 mécanismes de résistance les plus courants aux macrolides, soit l'efflux de l'antibiotique (gènes *mef*) et la méthylation du ribosome bactérien (gènes *erm*). La télithromycine agit également contre les souches de *S. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines, au cotrimoxazole, à la clindamycine, aux tétracyclines et aux fluoroquinolones.

Parmi les principaux agents pathogènes à l'origine des infections des voies respiratoires, la télithromycine n'entraîne pas de résistance aux MLS_B *in vitro*, caractéristique liée à la fonction cétone en position 3 du médicament.

Il a été établi *in vitro* que la résistance à la télithromycine attribuable à une mutation spontanée ne se produit que très rarement.

La télithromycine se concentre fortement dans les phagocytes et possède une bonne activité contre les pathogènes intracellulaires et atypiques des voies respiratoires.

Elle fait preuve d'une activité bactéricide *in vitro* contre les isolats des micro-organismes suivants : *Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches résistantes à la pénicilline G et/ou aux macrolides), *Streptococcus pyogenes*, *Hæmophilus influenzae*, *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Mycoplasma pneumoniae*.

Des études réalisées *in vitro* ont révélé que l'activité de la télithromycine était perturbée par les mécanismes de résistance aux macrolides liés aux gènes *erm*[B] et *mef*[A], mais dans une

proportion moindre que celle de l'érythromycine. Bien que l'exposition à la télithromycine ait contribué à la sélection de mutants de souches pneumococciques à des concentrations minimales inhibitrices (CMI) accrues, ces valeurs sont demeurées dans la plage de sensibilité approuvée par le *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI; auparavant appelé *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]). La sélection de mutants résistants à la télithromycine parmi des souches de *S. pneumoniae* ne possédant pas de gène *erm[B]* inductible était très occasionnelle ($1,5 \times 10^{-8}$ à $0,1 \mu\text{g/mL}$; $< 4,8 \times 10^{-9}$ à $0,2 \mu\text{g/mL}$). En revanche, la sélection de mutants résistants à la télithromycine est survenue plus fréquemment parmi les pneumocoques possédant un gène *erm[B]* inductible ($1,4 \times 10^{-7}$ à 9×10^{-8} à $0,1 \mu\text{g/mL}$; $3,5 \times 10^{-8}$ à 2×10^{-9} à $0,2 \mu\text{g/mL}$). Lors des études *in vitro*, la télithromycine avait peu tendance à sélectionner des mutants résistants à son activité ou à celle d'autres antibactériens apparentés, ce qui pourrait réduire les conséquences qu'entraîne la résistance des souches de *Streptococcus pneumoniae* à ces composés.

Antibiogrammes

Techniques de dilution :

Les méthodes quantitatives permettent d'établir les CMI des antimicrobiens, grâce auxquelles on estime la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être établies à partir d'une méthode normalisée. Ces méthodes se fondent sur une technique de dilution[§] (en bouillon ou en gélose) ou une technique équivalente faisant intervenir un inoculum et de la poudre de télithromycine en concentrations standard. La valeur des CMI doit être interprétée selon les critères suivants :

Antibiogramme visant *Staphylococcus aureus* :

<u>CMI (µg/mL)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 0,25	Sensible (S)

Antibiogramme visant les streptocoques, y compris *Streptococcus pneumoniae*^a :

<u>CMI (µg/mL)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 1,0	Sensible (S)
2,0	Moyennement sensible (MS)
≥ 4,0	Résistant (R)

^a Cette norme d'interprétation s'applique à l'antibiogramme réalisé en bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 % à 5 % de sang lysé de cheval, selon les directives du NCCLS.

[§] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards, for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement; Approved Standard, NCCLS Document M2-A7 and M7-A5, Vol 21, No 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 2002.

Antibiogramme visant *Hæmophilus influenzae*^b (sans égard à la production de bêta-lactamases) :

<u>CMI (µg/mL)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 4,0	Sensible (S)
8,0	Moyennement sensible (MS)
≥ 16,0	Résistant (R)

^b Cette norme d'interprétation s'applique à l'antibiogramme réalisé en bouillon HTM (Haemophilus Test Medium) incubé à 35 °C à l'air ambiant pendant 20 à 24 heures.

Le résultat « sensible » signifie que le composé antimicrobien inhibera probablement la croissance du pathogène s'il atteint les concentrations sanguines qu'il est habituellement possible d'obtenir. Si le résultat est « moyennement sensible », il faut le considérer équivoque et reprendre l'épreuve si le micro-organisme en cause n'est pas complètement sensible à d'autres médicaments pouvant être administrés en situation clinique. Ce résultat suppose que l'on peut employer le médicament en clinique, mais seulement là où il se concentre physiologiquement ou si les circonstances permettent d'en administrer de fortes doses. Il s'agit aussi d'une zone tampon qui empêche les petits facteurs techniques non contrôlés de provoquer des écarts d'interprétation marqués. Si le résultat est « résistant », la croissance du pathogène ne sera probablement pas inhibée par le composé antimicrobien même si ce dernier atteint les concentrations sanguines que l'on peut habituellement obtenir; il faut alors recourir à un autre traitement.

Les méthodes normalisées utilisées pour réaliser les antibiogrammes commandent l'emploi de micro-organismes témoins de laboratoire pour contrôler la qualité technique des épreuves. La poudre normalisée de télithromycine doit ainsi donner les CMI suivantes :

CMI de la télithromycine en présence de micro-organismes témoins

<u>Micro-organisme</u>	<u>Souche ATCC</u>	<u>CMI (µg/mL)</u>
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0,06 - 0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,016 - 0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^c	0,004 - 0,03
<i>Hæmophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^d	1,0 - 4,0

^c Cette plage de contrôle de qualité ne s'applique qu'à la souche ATCC 49619 de *S. pneumoniae*, l'antibiogramme ayant été réalisé en bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 % à 5 % de sang lysé de cheval et incubé à 35 °C à l'air ambiant pendant 20 à 24 heures.

^d Cette plage de contrôle de qualité ne s'applique qu'à la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* l'antibiogramme ayant été réalisé en bouillon HTM incubé à 35 °C à l'air ambiant pendant 20 à 24 heures.

Techniques de diffusion :

Les méthodes quantitatives qui reposent sur la mesure du diamètre des zones d'inhibition permettent aussi d'obtenir des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. L'une de ces méthodes normalisées** fait intervenir un inoculum en concentrations standard et des disques de papier imprégnés de 15 µg de télithromycine pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à ce médicament.

Il faut interpréter les résultats de l'antibiogramme réalisé au moyen d'un seul disque standard imprégné de 15 µg de télithromycine en fonction des critères suivants.

Les critères d'interprétation du diamètre de la zone d'inhibition figurant ci-dessous doivent servir à l'antibiogramme visant *Staphylococcus aureus* :

<u>Diamètre de la zone d'inhibition (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 22	Sensible (S)

Antibiogramme visant *Streptococcus pneumoniae* :

<u>Diamètre de la zone d'inhibition (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 19	Sensible (S)
16-18	Moyennement sensible (MS)
≤ 15	Résistant (R)

^e Cette norme d'interprétation s'applique à l'antibiogramme réalisé en gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

Antibiogramme visant *Hæmophilus influenzae*^f (sans égard à la production de bêta-lactamases) :

<u>Diamètre de la zone d'inhibition (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 15	Sensible (S)
12-14	Moyennement sensible (MS)
≤ 11	Résistant (R)

^f Cette norme d'interprétation s'applique à l'antibiogramme réalisé en gélose HTM incubée dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards, for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement; Approved Standard, NCCLS Document M2-A7 and M7-A5, Vol 21, No 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 2002.

Il faut utiliser les critères d'interprétation figurant ci-dessus si les résultats sont obtenus par une technique de dilution. En effet, l'interprétation comporte l'établissement de la corrélation entre le diamètre de la zone d'inhibition obtenu sur le disque et la CMI de la télithromycine.

Comme c'est le cas pour les techniques de dilution normalisées, les méthodes de diffusion font également intervenir des micro-organismes témoins de laboratoire pour contrôler la qualité technique des épreuves. Le disque imprégné de 15 µg de télithromycine doit ainsi donner les zones d'inhibition des diamètres suivants en présence des souches témoins :

Diamètres de la zone d'inhibition du disque imprégné de 15 µg de télithromycine en présence de micro-organismes témoins

Micro-organisme	Souche ATCC	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	24 - 30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^g	27 - 33
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^h	17 - 23

^g Ces limites de contrôle de qualité ne s'appliquent qu'à la souche ATCC 49619 de *S. pneumoniae*, l'antibiogramme ayant été réalisé en gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

^h Ces limites de contrôle de qualité ne s'appliquent qu'à la souche ATCC 49247 de *H. influenzae*, l'antibiogramme ayant été réalisé en gélose HTM incubée dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Les résultats des études de toxicité aiguë sont présentés dans les tableaux ci-après.

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples

Les résultats des études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples sont résumés dans les tableaux ci-après.

Études de cancérogénicité

Aucune étude au long cours n'a été menée chez les animaux pour déterminer le pouvoir carcinogène de la télithromycine.

Études de mutagénicité

On n'a fait état d'aucune génotoxicité causée par la télithromycine au cours de 4 tests : mutation génétique sur des bactéries et des cellules de mammifères, aberration chromosomique sur des lymphocytes humains et test du micronoyau sur la souris.

Reproduction et tératologie

Une étude visant à évaluer les effets éventuels du médicament sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce a été menée chez le rat aux doses de 0 mg/kg/jour, de 50 mg/kg/jour, de 150 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour. On n'a observé aucun signe de perturbation de la fertilité aux doses que l'on estime être 3,8 fois (50 mg/kg/jour) la dose quotidienne recommandée chez l'humain (800 mg).

On a observé une légère réduction de l'index de fertilité chez le rat à des doses supérieures à 150 mg/kg, toxiques chez leurs parents.

Effets tératogènes : La télithromycine n'était pas tératogène chez le rat ni le lapin. On a mené des études de reproduction chez le rat (doses de 0 mg/kg/jour, de 50 mg/kg/jour, de 150 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour) et le lapin (doses de 0 mg/kg/jour, de 20 mg/kg/jour, de 60 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour), les effets sur le développement avant et après la mise bas ayant été évalués chez le rat (doses de 0 mg/kg/jour, de 50 mg/kg/jour, de 125 mg/kg/jour et de 200 mg/kg/jour). Aux doses que l'on estimait être, chez le rat et le lapin respectivement, 11,5 (150 mg/kg) et 1,5 fois (20 mg/kg) la dose quotidienne recommandée chez l'humain (800 mg), on n'a observé aucun signe d'effet néfaste sur le fœtus. Lorsque les doses étaient supérieures à 150 et à 20 mg/kg chez le rat et le lapin respectivement, la toxicité observée chez la mère a entraîné un retard de maturation fœtale. Aucun effet néfaste sur le développement prénatal et néonatal des ratons n'a été observé lorsque la dose administrée était 9,6 fois (125 mg/kg/jour) la dose quotidienne recommandée chez l'humain.

Autres études de toxicité

Les résultats d'études de toxicité menées chez des rats, des chiens et des singes ayant reçu des doses multiples de télithromycine pendant 1, 3 et 6 mois ont révélé que les effets toxiques visaient principalement le foie et entraînaient l'élévation du taux des enzymes hépatiques chez les 3 espèces étudiées, ainsi que des signes histologiques de lésions chez le rat. De plus, on a noté des modifications liées à la phospholipidose chez le rat et le chien. Tous ces effets avaient tendance à régresser une fois le traitement interrompu. À la dose où aucun effet indésirable n'était observé, la valeur des expositions plasmatiques, mesurée à partir de la fraction libre du médicament, variait de 0,16 à 9,5 fois celle de l'exposition attendue en clinique.

Des études portant sur les propriétés pharmacologiques du médicament font état de l'allongement de l'intervalle QTc chez le chien et *in vitro* du potentiel d'action des fibres de

Purkinje chez le lapin. Ces effets ont pu être observés à des concentrations du médicament libre à 13 fois supérieures à celles qui sont attendues en clinique.

Études de toxicité aiguë

Espèce/Souche	Voie	Dose (mg/kg)	Observations
Souris/suisse OF1 5 M + 5 F Rapport 95/8198/TX	Orale	1000, 1500, 2000	Dose létale médiane : M + F 1000-1500 mg/kg. Signes cliniques : aucun chez les M à la dose de 1000 mg/kg; dans les autres groupes, hypotonie de 1 à 5 h après l'administration de la dose; tremblements chez certains animaux avant le décès.
Souris/suisse OF1 5 M + 5 F Rapport 95/8215/TX	Intraveineuse	0, 30, 40, 50, 60	Dose létale médiane : M + F 51 (45-61) mg/kg. Signes cliniques : incidence liée à la dose dans tous les groupes traités de polypnée à la fin de l'injection, qui était plus marquée de 2 à 20 minutes après l'administration. Léthargie, début de convulsions, tremblements et convulsions lorsque la dose était \geq 50 mg/kg chez les M et \geq 40 mg/kg chez les F. Comportement généralement normal après 30 minutes. Poids corporel : réduction du gain chez les M. Macroscopie : aspect congestif des poumons chez les animaux qui sont décédés après l'injection.
Rat/Sprague Dawley 5 M + 5 F Rapport 95/8197/TX	Orale	2 000	Dose létale médiane : M + F > 2000 mg/kg.
Rat/Sprague Dawley 5 M + 5 F Rapport 95/8214/TX	Intraveineuse	0, 55, 70, 90, 100	Dose létale médiane : M + F 77 (68-84) mg/kg. Les décès ont vraisemblablement été causés par une embolie pulmonaire s'étant produite à la suite de la précipitation de HMR 3647 dans les vaisseaux sanguins. Signes cliniques : la dose de 55 mg/kg a entraîné des difficultés respiratoires légères ou modérées, mais pas de mortalité. Lorsque la dose était \geq 70 mg/kg, on a observé un début de dyspnée et des convulsions tout de suite après l'injection; le comportement était normal chez les survivants 15 minutes après l'injection. Poids corporel : gain légèrement retardé chez les M à partir de la dose de 55 mg/kg. Macroscopie : aspect congestif des poumons chez les animaux qui sont décédés après l'injection.
Jeune rat (Crj:CD/SD) 4 - 8 M + 4 - 8 F Rapport SBL 78-83	Orale	0, 125, 250, 500, 1000, 2000	Mortalité : 100 % chez les M + F aux doses de 1000 et de 2000 mg/kg; 62,5 % chez les M à la dose de 500 mg/kg, 75 % chez les F à la dose de 500 mg/kg, 37,5 % chez les M + F à la dose de 250 mg/kg, 0 % à la dose de 125 mg/kg. Signes cliniques : chez les animaux décédés, diminution de l'activité, blancheur de la

Études de toxicité aiguë (suite)

Espèce/Souche	Voie	Dose (mg/kg)	Observations
			<p>peau ou hypothermie; chez les survivants, pelage ébouriffé.</p> <p>Macroscopie : coloration rouge foncé des poumons chez 1 M et 1 F décédés après l'administration de la dose de 500 mg/kg, en corrélation avec de la congestion et de l'œdème observés à l'examen histologique. Coloration du foie chez 2 M et 1 F qui ont reçu la dose de 250 mg/kg.</p>
<p>Jeune chien/beagle 1 M + 1 F Rapport SBL 78-81</p>	<p>Orale</p>	<p>0, 500, 1000, 2000</p>	<p>Mortalité : 1 M qui a reçu la dose de 1000 mg/kg, 1 F qui a reçu la dose de 2000 mg/kg.</p> <p>Signes cliniques : vomissements, diminution de l'activité, diarrhée, tremblements chez les survivants ainsi que, chez les animaux décédés, tachypnée, bradypnée, bradycardie, coma, hypothermie, cyanose, mydriase.</p> <p>Macroscopie : congestion de la muqueuse jéjunale et iléale chez les M décédés après l'administration de la dose de 1000 mg/kg.</p> <p>Microscopie : on a observé des débris cellulaires dans la lumière, une infiltration de cellules inflammatoires, de la congestion et une hémorragie dans la membrane muqueuse ou une nécrose touchant les lymphocytes dans le follicule lymphatique du jéjunum et de l'iléon.</p>

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples

Espèce/Souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Rat/Sprague Dawley/OFA Rapport 95/7828/TX	5 M + 5 F	0, 100, 200, 400	Orale	15 jours	<p>Signes cliniques : alopecie, vibrisses cassées, polyurie aux doses les plus élevées.</p> <p>Consommation d'aliments et d'eau : légère augmentation de la consommation d'eau et réduction de la consommation d'aliments.</p> <p>Poids corporel : réduction.</p> <p>Hématologie : légère neutrophilie et éosinophilie aux doses les plus élevées.</p> <p>Paramètres biochimiques : augmentation du taux d'ALT, d'AST, de phosphatases alcalines, de gamma-GT, de cholestérol, de phospholipides et de la phosphatémie aux doses les plus élevées.</p> <p>Macroscopie : augmentation de la taille du cæcum, estomac rempli d'aliments, changement de la couleur ou hypertrophie du foie aux doses les plus élevées.</p> <p>Poids des organes : augmentation dans le cas du foie et diminution dans le cas du thymus.</p> <p>Histologie : nécrose hépatocellulaire, hyperplasie des canaux biliaires, cellules spumeuses intra-alvéolaires à la dose la plus élevée.</p>

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/Souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Rat/Sprague Dawley/OFA Rapport 96/8486/TX	15 M + 15 F - groupes témoin et traité aux doses modérée et élevée 10 M + 10 F groupe traité à faible dose	0, 50, 150, 300	Orale	30 jours	<p>Signes cliniques : alopecie partielle, vibrisses cassées, gonflement de l'abdomen lié à l'augmentation de la taille du cæcum, horripilation aux doses les plus élevées – tous les signes étaient au moins partiellement réversibles.</p> <p>Consommation alimentaire : réduction.</p> <p>Poids corporel : réduction – réversible.</p> <p>Hématologie : légère leucocytose, correspondant à une neutrophilie; réversible.</p> <p>Paramètres biochimiques : augmentation du taux d'ALT, d'AST et de leucine-aminopeptidase, ainsi que de la phosphatémie – réversible dans tous les cas.</p> <p>Macroscopie : augmentation de la taille du cæcum, estomac rempli d'aliments ou de poils, changement de couleur du foie, augmentation de la taille du foie.</p> <p>Poids des organes : augmentation dans le cas du foie et des poumons, diminution dans le cas du thymus – au moins partiellement réversibles dans tous les cas.</p> <p>Histologie : foie : foyers de nécrose hépatocellulaire. Modifications histopathologiques compatibles avec la présence d'une phospholipidose dans les poumons, le foie, les ganglions mésentériques, le jéjunum, l'iléon et la rate. La plupart des lésions ont rétrocedé lorsque le traitement a été interrompu.</p> <p>Dose sans effet indésirable observé (DSEIO) = 50 mg/kg/jour.</p>

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/ Souche	N^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Rat/Sprague Dawley/OFA Rapport 96/9255/TX	15 M + 15 F	0, 20, 50, 150	Orale	13 semaines	<p>Signes cliniques : alopecie partielle ou vibrisses cassées, ptyalisme transitoire ou pelage sali sous la gueule.</p> <p>Poids corporel : légère réduction.</p> <p>Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'ALT, d'AST, de cholestérol, de phospholipides; légère diminution du taux d'γ-globulines à la dose la plus élevée.</p> <p>Macroscopie : augmentation liée à la dose de la taille du cæcum; diminution de celle du thymus.</p> <p>Poids des organes : augmentation dans le cas du foie, des reins, des surrénales et du cæcum plein, diminution dans le cas du thymus.</p> <p>Histologie : augmentation du nombre et de la taille des foyers de cellules mononucléaires, parfois associée avec une seule cellule ou à des petits foyers nécrotiques dans le foie. Modifications histopathologiques compatibles avec la présence d'une phospholipidose dans les poumons, le foie, les ganglions mésentériques, le jéjunum, l'iléon et la rate.</p> <p>DSEIO = 50 mg/kg/jour.</p>
Rat/Long Evans Rapport 98/10533/TX	15 M + 15 F	0, 150	Orale	6 mois	<p>Signes cliniques : ptyalisme transitoire, alopecie.</p> <p>Poids corporel : légère réduction.</p> <p>Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'AST, d'ALT, de phosphatases alcalines, de calcium, de phosphore, de cholestérol et de phospholipides.</p> <p>Macroscopie : hypertrophie du cæcum.</p> <p>Poids des organes : légère augmentation du poids absolu et relatif du foie.</p> <p>Histologie : vacuolisation des cellules des canaux biliaires et hépatocytes multinucléés.</p>

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/Souche	N^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Rat/Sprague Dawley/Hsd Rapport 99.0273	25 M + 25 F	0, 20, 50, 150	Orale	6 mois	Signes cliniques : ptyalisme transitoire. Consommation alimentaire : légère augmentation. Poids corporel : légère augmentation non liée à la dose. Ophtalmologie : opacité et cataracte. Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'AST, d'ALT, de phosphatases alcalines, de calcium, de phosphore, de cholestérol et de phospholipides, réversible dans tous les cas. Macroscopie : hypertrophie de l'estomac et du cæcum. Poids des organes : légère augmentation du poids relatif du foie, réversible. Histologie : modifications histopathologiques compatibles avec la présence d'une phospholipidose dans les poumons, le foie, les ganglions mésentériques, la rate et le thymus. Les lésions avaient tendance à rétrocéder une fois le traitement interrompu. Atrophie rétinienne dans tous les groupes sans égard à la dose, y compris le groupe témoin. DSEIO = 20 mg/kg/jour.
Rat/Sprague Dawley Rapport 14704 TSR	6 M + 6 F	0, 10, 30, 60, 90	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité : 4 M, non liée à la dose et probablement liée au mode d'administration. Hématologie : légère augmentation du nombre de leucocytes, augmentation du nombre de neutrophiles, raccourcissement modéré du temps de céphaline activé et augmentation modérée du taux de fibrinogène. Histologie : intolérance locale au point d'injection.

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/Souche	N^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Rat/Sprague Dawley Rapport 14687 TSR	12 M + 12 F	0, 10, 30, 90	Intraveineuse	30 jours	Hématologie : neutrophilie modérée et augmentation du taux de fibrinogène, légère diminution du taux d'hémoglobine et léger raccourcissement du temps de céphaline activé. Paramètres biochimiques : réduction du taux de fer, légère réduction du rapport albumine/globuline. Analyse d'urine : légère augmentation du volume. Macroscopie : gale au point d'injection. Poids des organes : augmentation dans le cas du foie à la dose la plus élevée. Histologie : ulcération cutanée au point d'injection, légère hypertrophie hépatocellulaire à la dose la plus élevée. DSEIO = 90 mg/kg/jour.
Jeune rat/Crj:CD (SD) Rapport SBL 78-85	8 M + 8 F	0, 50, 100	Orale	10 jours	Signes cliniques : pelage ébouriffé. Poids corporel : légère réduction. Hématologie : faibles rapports de lymphocytes, augmentation du nombre de neutrophiles, réduction du taux d'hémoglobine, de la TCMH et de la CCMH. Paramètres biochimiques : légère réduction du taux d'AST, légère augmentation du taux de phosphatases alcalines. Poids des organes : réduction dans le cas de la rate. Toutes les observations ont été faites à la dose la plus élevée.

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/Souche	N^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Chien/beagle Rapport 96/8485/TX	3 M + 3 F	0, 50, 150, 300	Orale	30 jours	<p>Mortalité : 1 F, causée par une insuffisance rénale liée, du moins en partie, à la présence d'une phospholipidose.</p> <p>Signes cliniques : vomissements, ptyalisme, hypomotilité, souvent associés à de la déshydratation.</p> <p>Consommation alimentaire : réduction.</p> <p>Poids corporel : réduction.</p> <p>Fréquence cardiaque : augmentation.</p> <p>Ophtalmologie : perte des cellules réfléchissantes du tapis choroïdien.</p> <p>Hématologie : légère augmentation du nombre d'érythrocytes, légère augmentation liée à la dose du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, légère augmentation du taux de fibrinogène.</p> <p>Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'ALT, d'AST, d'urée ou de créatinine, augmentation de la phosphatémie.</p> <p>Analyse d'urine : cylindres granuleux.</p> <p>Macroscopie : léger jaunissement du cortex rénal ou de la jonction corticomédullaire.</p> <p>Poids des organes : réduction dans le cas du thymus.</p> <p>Histologie : modifications histopathologiques compatibles avec la présence d'une phospholipidose dans les poumons, le foie, les ganglions thoraciques et mésentériques, la rate, le thymus, les reins, la vésicule biliaire, le tractus gastro-intestinal, l'épididyme, la moelle osseuse, la trachée et l'urètre.</p> <p>DSEIO = 50 mg/kg/jour.</p>

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/Souche	N^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Chien/beagle Rapport 14869 TCC	6 M + 6 F groupes témoin et traité à la dose élevée 4 M + 4 F groupes traités sans égard à la dose	0, 20, 50, 150	Orale	13 semaine s	Mortalité : 1 M, causée par une insuffisance rénale liée, du moins en partie, à la présence d'une phospholipidose. Signes cliniques : ptyalisme, vomissements. Consommation alimentaire : réduction transitoire. Poids corporel : légère réduction du gain. ECG, tension artérielle : augmentation de la fréquence cardiaque. Ophtalmologie : brunissement du tapis du fond d'œil. Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'ALT et d'AST. Poids des organes : augmentation dans le cas du foie. Histologie : modifications histopathologiques compatibles avec la présence d'une phospholipidose dans les poumons, le foie, les ganglions mésentériques et mandibulaires, la rate, le thymus, les reins, la vésicule biliaire, la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal. Les lésions avaient tendance à rétrocéder une fois le traitement interrompu. DSEIO = 50 mg/kg/jour.
Chien/beagle Rapport 14703 TSC	1 M + 1 F	0, 10, 30, 60, 90	Intraveineuse	2 semaines	Signes cliniques : vomissements et ptyalisme légers à modérés. Histologie : intolérance locale au point d'injection.
Chien/beagle Rapport 14688 TSC	3 M + 3 F	0, 10, 30, 90	Intraveineuse	30 jours	Signes cliniques : vomissements, ptyalisme durant la perfusion et les 60 minutes suivantes, tremblements de la tête durant la perfusion et les 50 minutes suivantes. ECG : légère augmentation de la fréquence cardiaque. Poids des organes : légère réduction dans le cas du thymus liée au stress de la perfusion. Histologie : légère déplétion du tissu lymphoïde dans le thymus. DSEIO = 90 mg/kg/jour.

Études de toxicité consécutive à l'administration de doses multiples (suite)

Espèce/Souche	N^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Observations
Jeune chien/beagle Rapport 95/7829/TX	3 M + 3 F	0, 100	Orale	10 jours	Signes cliniques : hypomotilité transitoire, vomissements sporadiques. Poids corporel : augmentation du gain pondéral. Hématologie : légère réduction du nombre de leucocytes. Paramètres biochimiques : légère augmentation de la phosphatémie et du taux de gamma-GT.
Jeune chien/beagle Rapport SBL 78-82	1 M + 1 F	0, 150, 300	Orale	2 semaine s	Signes cliniques : vomissements, démarche à petits pas, réduction de l'activité, tremblements, ptyalisme, diarrhée. Hématologie : légère augmentation du nombre de leucocytes et de neutrophiles, légère diminution du nombre de lymphocytes. Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'ALT, très légère augmentation du taux de phosphatases alcalines.
Singe/macaque de Buffon Rapport 1453- 552-036	1 M + 1 F	100, 200, 300	Orale	14 jours	Mortalité : 1 M, que l'on considère attribuable à la déshydratation faisant suite à la diarrhée. Signes cliniques : vomissements, diarrhée, émaciation, fèces molles, hypothermie, ptyalisme. Paramètres biochimiques : augmentation du taux de glutamate-déshydrogénase, d'AST, d'ALT et de bilirubine. Histologie : atrophie tubulaire modérée chez les animaux survivants. Consommation alimentaire, poids corporel : réduction.
Singe/macaque de Buffon Rapport 1485- 552-037	5 M + 5 F	0, 30, 60, 120	Orale	28 jours	Signes cliniques : vomissements, fèces molles, mauvais état physique. Consommation alimentaire, poids corporel : réduction. Paramètres biochimiques : augmentation du taux d'ALT et d'AST. Poids des organes : légère augmentation dans le cas du foie. Dose sans effet observé (DSEO) = 60 mg/kg/jour.

Études de mutagénicité

Type d'étude	Dose	Observations
Test <i>in vitro</i> de mutation inverse bactérienne Rapport 13611 MMJ	-S9 : 0,01-10 µg/plaque pour <i>S. typhimurium</i> ; 0,3-100 µg/plaque pour <i>E. coli</i> . +S9 : 0,01-30 µg/plaque pour <i>S. typhimurium</i> ; 0,3-100 µg/plaque pour <i>E. coli</i> .	Aucune activité génotoxique.
Test <i>in vitro</i> de mutation sur cellules de mammifères Rapport 14108 mLY	-S9 : 15-750 mg/L +S9 : 62-2000 mg/L	Aucune activité génotoxique.
Test <i>in vitro</i> de mutation sur cellules de mammifères Rapport 18860 mLY	-S9 : 31-1000 mg/L +S9 : 31-2000 mg/L	Aucune activité génotoxique.
Test <i>in vitro</i> évaluant l'activité clastogène sur des cellules humaines Rapport 14722 mLH	-S9 : 5,86-750 mg/L +S9 : 5,86-750 mg/L	Aucune activité génotoxique.
Test <i>in vitro</i> évaluant l'activité clastogène sur des cellules humaines Rapport 18861 mLH	15,6-1000 mg/L	Aucune activité génotoxique.
Test <i>in vivo</i> du micronoyau évaluant l'activité clastogène chez la souris Rapport 13610 MAS	0, 250, 500, 1000 mg/kg	Aucune activité génotoxique.

-S9 : sans système d'activation métabolique

+S9 : avec système d'activation métabolique (préparé à partir de la fraction microsomique du foie [fraction S9])

Études de toxicité sur la reproduction

Espèce/Souche	Voie	Dose/Durée (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Volet I : Étude de fertilité				
Rat/Sprague Dawley Rapport 13973 RSR	Orale	0, 50, 150, 300 Mâles : administration quotidienne pendant la période précédant l'accouplement (29 jours), la période d'accouplement jusqu'au sacrifice des animaux. Femelles : administration pendant la période précédant l'accouplement (15 jours), la période d'accouplement et de gestation jusqu'à l'implantation des ovules (7 ^e jour après la fécondation)	24 M + 24 F	Mortalité : 1 M + 1 F à la dose de 300 mg/kg/jour. Signes cliniques : ptyalisme, mauvais état clinique ou gêne respiratoire. Consommation alimentaire, poids corporel : réduction. Fertilité chez les mâles : index d'accouplement inchangé, mais réduction légère ou modérée de l'index de fertilité mâle à partir de la dose de 150 mg/kg/jour. Légère réduction de la numération des spermatozoïdes dans les testicules et du taux quotidien de production de sperme à partir de la dose de 150 mg/kg/jour. Fertilité chez les femelles : cycle œstral et index d'accouplement inchangés. Réduction modérée de l'index de fertilité à partir de la dose de 150 mg/kg/jour. Réduction modérée du développement des corps jaunes à la dose de 300 mg/kg/jour. DSEIO (tolérance des parents mâle et femelle) = 150 mg/kg/jour. DSEO (maturation des gamètes et fécondation) = 50 mg/kg/jour. DSEO (comportement d'accouplement et perte de fœtus avant et après l'implantation) = 300 mg/kg/jour.

Études de toxicité sur la reproduction (suite)

Espèce/Souche	Voie	Dose/Durée (mg/kg/jour)	N^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Volet II : Étude tératologique				
Rat/Sprague Dawley Rapport 96/9297/TX	Orale	0, 50, 150, 300 Du 6 ^e au 17 ^e jour après la fécondation	8 F	Mères : horripilation, réduction de la consommation alimentaire, augmentation de la consommation d'eau et réduction du gain pondéral à la dose de 300 mg/kg/jour. Fœtus : réduction du poids corporel dans le groupe ayant reçu la dose de 300 mg/kg/jour.
Rat/Sprague Dawley Rapport 96/9298/TX	Orale	0, 50, 150, 300 Du 6 ^e au 17 ^e jour après la fécondation	25 F	Mères : à la dose de 300 mg/kg/jour, horripilation accompagnée de réduction de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Pendant toute la période de traitement : réduction du poids du placenta et de l'utérus. Fœtus : à la dose de 300 mg/kg/jour, l'examen externe des fœtus a révélé l'absence de queue (2/310) et la protraction de la langue (5/310); l'examen des viscères a révélé une fusion rénale chez 1 fœtus; l'examen du squelette a révélé des anomalies (ossification incomplète du crâne, des vertèbres cervicales et des extrémités des pattes) et une courbure trop marquée des côtes. DSEIO (tolérance maternelle) = 50 mg/kg/jour. DSEO (développement embryo-fœtal) = 150 mg/kg/jour.
Lapin/Nouvelle -Zélande blanc Rapport 15276 RSL	Orale	0, 30, 100, 300 Du 6 ^e au 18 ^e jour après la fécondation	6 F	Mères : on a noté de la toxicité chez les mères à la dose de 300 mg/kg/jour accompagnée de perte de poids corporel, d'avortement (1 F) et de décès (3 F). Fœtus : résorption totale chez les 2 F survivantes à la dose de 300 mg/kg/jour.

Études de toxicité sur la reproduction (suite)

Espèce/Souche	Voie	Dose/Durée (mg/kg/jour)	N^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Volet II : Étude tératologique (suite)				
Lapin/Nouvelle-Zélande blanc Rapport 15277 RSL	Orale	0, 20, 60, 180 Du 6 ^e au 18 ^e jour après la fécondation	20 F	Mères : réduction de la consommation alimentaire et du gain pondéral aux doses de 60 et de 180 mg/kg/jour. Fœtus : retard de développement dont témoignait un léger retard d'ossification à la dose de 60 mg/kg/jour; effet toxique touchant l'unité embryo-maternelle à la dose de 180 mg/kg/jour dont témoignait l'avortement chez 2 animaux; réduction du poids corporel des fœtus à la dose de 180 mg/kg/jour, en corrélation avec un retard d'ossification. On a observé quelques rares malformations qui se situaient dans les limites des données historiques : absence d'anus et de queue, en association avec absence unilatérale ou bilatérale de rein ou d'uretère. DSEO (développement embryo-fœtal et toxicité maternelle) = 20 mg/kg/jour. DSEIO = 60 mg/kg/jour.
Lapin/himalayen Rapport 98.0407	Orale	0, 20, 60, 180 Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	24 F	Mères : réduction de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Fœtus : légère réduction du poids corporel à la dose de 180 mg/kg/jour. DSEIO (toxicité maternelle) ≤ 20 mg/kg/jour. DSEIO (développement embryo-fœtal) = 60 mg/kg/jour.
Volet III : Étude périnatale et postnatale				
Rat/Sprague Dawley Rapport 16218 RSR	Orale	0, 50, 125, 200 Du 6 ^e jour après la fécondation au 21 ^e jour après la mise bas	25 F	Mères : pyalisme; réduction de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Ratons de génération F1 : léger retard de croissance intra-utérine et réduction du poids corporel à la dose de 200 mg/kg/jour; légère augmentation de la mortalité postnatale précoce à la dose de 200 mg/kg/jour. DSEIO (mères) = 50 mg/kg/jour. DSEO (développement et fertilité des ratons) = 200 mg/kg/jour.

Autres études de toxicité

Espèce/Souche	Voie	Dose/Durée	N^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Fonction auditive				
Rat/Sprague Dawley Rapport 17920 TSR	Orale	0, 150 mg/kg/jour 2 semaines	5 M + 5 F	Signes cliniques : ptyalisme. Macroscopie : hypertrophie du cæcum.
Rat/Sprague Dawley Rapport 18116 TSR	Orale	0, 50, 150 mg/kg/jour 4 semaines	10 M + 10 F	Signes cliniques : ptyalisme. Poids corporel : augmentation modérée. Paramètres biochimiques : légère augmentation du taux d'ALT. Macroscopie : distension du cæcum.
Antigénicité				
Cobaye/Hartley Rapport 97103	Orale, intraveineuse ou sous-cutanée	0, 1, 4, 16 mg/kg Orale : 3 semaines Sous-cutanée : 3 semaines Intraveineuse : dose unique	3 M	Voie orale : perte de gain pondéral liée à la dose accompagnée d'une réduction du poids corporel à la dose de 16 mg/kg; distension du cæcum aux doses de 1, 4 et 16 mg/kg. Voie sous-cutanée : perte pondérale transitoire le jour 1; distension du cæcum aux doses de 4 et de 16 mg/kg. Voie intraveineuse : perte pondérale transitoire; distension du cæcum.
Cobaye/Hartley Rapport 016631	Orale ou sous-cutanée	1, 4, 16 mg/kg Orale : 3 semaines Sous-cutanée : 3 semaines	5 M	La télithromycine (HMR 3647) ne s'est pas révélée antigénique dans ces conditions expérimentales.
Néphrotoxicité				
Lapin/Nouvelle-Zélande Rapport 97/9744/TX	Orale	0, 100, 200, 400 mg/kg Dose unique	3 F	On n'a observé aucune modification des différents paramètres liée au traitement.

Autres études de toxicité (suite)

Espèce/Souche	Voie	Dose/Durée	N^{bre} d'animaux par groupe	Observations
Rat/Wistar Rapport SBL 78-80	Orale	0, 400, 800 mg/kg Dose unique	6 M + 6 F	La télithromycine (HMR 3647) en elle-même a eu très peu d'effets sur les paramètres rénaux ou la pathologie.
Tolérance locale				
Lapin/Nouvelle-Zélande blanc Rapport 97/9567/TX	Intraveineuse	100 mg Une seule perfusion de 30 minutes	3 M	On n'a observé aucun signe d'intolérance locale au cours de l'examen macroscopique ni microscopique.

RÉFÉRENCES

1. Arpin C, Canron MH, Maugein J, Quentin C. Incidence of *mefA* and *mefE* genes in viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(9):2335-6.
2. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Antipneumococcal activity of a ketolide (HMR3647), a streptogramin (quinupristine-dalfopristin, a macrolide (erythromycin) and a lincosamide (clindamycin). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):945-6.
3. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. *In vitro* activities of the ketolide HMR 3647 against recent Gram-positive clinical isolates and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(8):2138-40.
4. Boswell FJ, Andrews JM, Ashby JP, Fogarty C, Brenwald NP, Wise R. The *in vitro* activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 1998;42(6):703-9.
5. Canu A, Malbruny B, Coquemont M, Davies TA, Appelbaum PC, Leclercq R. Diversity of ribosomal mutations conferring resistance to macrolides, clindamycin, streptogramin, and telithromycin in *S. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:125–31.
6. Carbon C, Moola S, Velancsics I, Leroy B, Rangaraju M, Decosta P. Telithromycin 800 mg once daily for seven to ten days in an effective and well-tolerated treatment for community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(7):691-703 (étude 3000).
7. Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003;31(5):308-317 (études 3000-3009, 3009OL).
8. Dunbar LM, Hassman J, Tellier G. Efficacy and tolerability of once-daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(1): 48-62 (étude 3006).
9. Edlund C, Alván G, Barkholt L, Vacheron F, Nord CE. Pharmacokinetics and comparative effects of telithromycin (HMR 3647) and clarithromycin on the oropharyngeal and intestinal microflora. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:741–9.
10. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Activities of telithromycin (HMR 3647, RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(11):2801-5.

11. Hagberg L, Torres A, Van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin compared with high-dose amoxicillin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002 30(6):378-386 (étude 3001).
12. Jones RN, Biedenbach DJ. Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:7-12.
13. Pankuch GA, Hoellman DB, Lin G, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of HMR 3647 Compared to Those of Five Agents against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* by MIC Determination and Time-kill Assay. *Antimicrob Agent Chemother* 1998;42(11):3032-4.
14. Performance Standards, for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement; Approved Standard NCCLS Document M2-A7 and M7-A5, Vol 21, No 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 2002.
15. Piper KE, Rouse MS, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Ketolide Treatment of *Haemophilus influenzae* Experimental Pneumonia. *Antimicrob Agent Chemother* 1999;43(3):708.
16. Pullman J, Champlin J, Vrooman P. Efficacy and tolerability of once-daily oral therapy with telithromycin compared with trovafloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Int J Clin Practice* 2003;57(5):377-384 (étude 3009).
17. Tellier, G, Chang, J, Asche, C, Lavin, B, Stewart, J, Sullivan, S. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20 (5):739-47 (étude 4003).
18. Van Rensburg, DJ, Matthews, PA, Leroy, B. Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia. *Current Medical Research & Opinion* 2002;18(7):397-400. (étude 3009 OL).

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **KETEK**[®]

(comprimés pelliculés de télithromycine
dosés à 400 mg)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente de KETEK au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de KETEK. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

KETEK peut être utilisé pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- Pneumonie légère ou modérée (patient âgé d'au moins 18 ans)

Effets de ce médicament :

KETEK sert à tuer les bactéries, ou « germes », qui causent l'infection. Il est possible que vous commenciez à vous sentir mieux rapidement; mais vous devez tout de même suivre votre traitement jusqu'à la fin pour être certain que toutes les bactéries ont été éliminées. Comme c'est le cas des autres antibiotiques, KETEK ne tue pas les virus.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous souffrez d'une maladie des muscles appelée « myasthénie grave ». Il est arrivé que les symptômes de myasthénie grave (notamment des troubles respiratoires menaçant la vie) empirent chez des patients atteints de cette maladie qui avaient pris KETEK. Dans certains cas, l'aggravation des symptômes a entraîné le décès des patients.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique à la télithromycine et/ou à tout élément entrant dans la composition des comprimés KETEK (reportez-vous à la liste des ingrédients non

médicinaux) ou encore à un antibiotique du groupe des macrolides, comme l'érythromycine, l'azithromycine (Zithromax) ou la clarithromycine (Biaxin).

- Vous prenez l'un des médicaments suivants : astémizole, cisapride, alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine), pimozide (aussi appelé Orap) et terfénadine. (L'astémizole, la terfénadine et le cisapride ne sont plus vendus au Canada.)
- Vous avez déjà eu des problèmes au foie (hépatite et/ou jaunisse [peau ou yeux jaunes]) lorsque vous avez pris KETEK ou tout antibiotique du groupe des macrolides.

L'ingrédient médicinal :

KETEK contient de la télithromycine et fait partie d'une nouvelle famille d'antibiotiques, les kétolides.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Comprimé de dimension réduite (Nouvelle préparation sans lactose ni amidon)

Colorants (oxydes de fer jaune et rouge), croscarmellose de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

Formes posologiques :

Comprimés de dimension réduite dosés à 400 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

KETEK peut causer une perte de conscience (surtout si vous avez déjà des nausées intenses, des vomissements et/ou une sensation de vertige), de la confusion, des hallucinations et des troubles de la vue comme une vision brouillée, une difficulté à faire la mise au point et une vision double. Si vous éprouvez de tels symptômes, évitez de conduire, d'opérer de la machinerie ou de pratiquer d'autres activités pouvant être dangereuses. Ne prenez pas la prochaine dose du médicament avant d'avoir d'abord parlé à votre médecin ou de vous être rendu à une clinique médicale.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Consultez votre médecin AVANT de prendre KETEK si :

- vous avez déjà eu une grave réaction allergique à un antibiotique du groupe connu sous le nom de « macrolides », comme l'érythromycine, l'azithromycine (Zithromax) ou la clarithromycine (Biaxin);
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur rare qui a pour effet d'allonger le rythme cardiaque (allongement congénital de l'intervalle QTc) lors de l'ECG, un test qui sert à mesurer la fonction cardiaque, ou vous êtes parent par le sang avec une personne atteinte de cette maladie;
- vous avez déjà perdu connaissance ou eu des battements cardiaques irréguliers après avoir pris un médicament;
- vous avez une faible concentration sanguine de potassium (hypokaliémie) ou de magnésium (hypomagnésémie);
- vous avez une maladie du cœur, des reins, du foie ou d'autres troubles médicaux;
- vous avez déjà eu une jaunisse (peau ou yeux jaunes) ou présenté une urine de couleur foncée pendant un traitement par KETEK;
- vous prenez d'autres médicaments vendus sur ou sans ordonnance;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Il est important d'indiquer à votre médecin et à votre pharmacien le nom de tous les médicaments que vous prenez, même ceux que vous avez obtenus sans ordonnance.

En plus des médicaments mentionnés ci-dessus dans la section « Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament », les médicaments qui peuvent interagir avec KETEK comprennent :

- l'alprazolam;
- les antiarythmiques (médicaments pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque), comme le procainamide, la quinidine, l'amiodarone ou le sotalol;
- les anticoagulants (médicaments pour diminuer la formation de caillots dans le sang), comme la warfarine (Coumadin);

- la carbamazépine;
- les médicaments pour abaisser le taux de cholestérol, comme la simvastatine (Zocor), la lovastatine (Mevacor), l'atorvastatine (Lipitor), la pravastatine (Pravachol) et la rosuvastatine (Crestor);
- la digoxine;
- le métoprolol, contre l'insuffisance cardiaque (Betaloc ou Lopressor);
- le midazolam;
- le phénobarbital;
- la phénytoïne;
- la rifampine;
- le millepertuis;
- le triazolam.

Ne prenez pas d'autres médicaments en même temps que KETEK sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre KETEK avec ces médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie habituelle pour le traitement de la pneumonie chez les patients âgés d'au moins 18 ans s'établit à :

- 2 comprimés dosés à 400 mg pris en 1 seule dose (c'est-à-dire 800 mg), 1 fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

Vous pouvez prendre KETEK avec ou sans aliment. Il est cependant préférable de le prendre au même moment tous les jours. Votre médecin pourra vous suggérer de prendre votre médicament à l'heure du coucher pour éviter les effets secondaires pouvant survenir comme des troubles de la vue ou une perte de conscience.

KETEK a un goût amer. Il ne faut donc pas mâcher ni écraser les comprimés, mais bien les avaler entiers un à un avec de l'eau.

Le traitement dure de 7 à 10 jours. Il se peut que vous sentiez mieux rapidement; cependant, vous devez prendre le médicament jusqu'au bout, de façon à vous assurer que toutes les bactéries ont été tuées. Si vos symptômes ne diminuent pas après

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

quelques jours, ou encore s'ils empirent, consultez votre médecin.

Si vous êtes atteint d'une maladie grave des reins, parlez-en à votre médecin, car la dose dont vous avez besoin peut être différente de la dose habituelle.

Si vous n'êtes pas certain de la quantité de comprimés à prendre, du nombre de fois par jour qu'il faut en prendre ou pendant combien de temps il faut le faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Vous ne devez pas augmenter la dose prescrite, sauf si votre médecin vous demande de le faire.

Ne partagez pas KETEK avec qui que ce soit. Ce médicament pourrait causer du tort à d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.

Surdose :

En cas de surdose, appelez tout de suite votre médecin, le centre antipoison de votre région ou l'hôpital le plus près. Si cela est possible, apportez les comprimés ou le contenant pour les montrer au médecin.

Dose oubliée :

Si vous constatez avoir oublié de prendre une dose de ce médicament au moment indiqué, vous devez la prendre dès que possible. Cela permettra de maintenir une quantité constante de médicament dans le sang. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne prenez pas plus de 1 dose de KETEK (2 comprimés) au cours d'une période de 24 heures.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La diarrhée est l'effet secondaire que KETEK cause le plus souvent. Elle est généralement peu importante et cesse d'elle-même.

L'emploi de KETEK peut causer des effets indésirables comme des troubles de la vue, dont une vision embrouillée, des difficultés de focalisation ou une vision double, ce qui peut vous empêcher d'accomplir vos activités quotidiennes. Ces

problèmes sont habituellement légers ou modérés et apparaissent après la prise de n'importe quelle dose du médicament, mais surtout après la première ou la deuxième dose. Ces effets réversibles peuvent durer quelques heures, réapparaître parfois pendant le traitement, mais ils disparaissent habituellement une fois le traitement terminé. Si vous éprouvez ces symptômes visuels, vous devez éviter de conduire un véhicule ou d'opérer de la machinerie. Si ces problèmes de vision nuisent à la pratique de vos activités quotidiennes, informez-en votre médecin et songez à prendre KETEK à l'heure du coucher.

Si vous avez perdu connaissance ou avez eu des troubles de vision, ne prenez pas la prochaine dose de KETEK avant d'avoir parlé à votre médecin ou de vous être rendu à une clinique médicale.

Si vous pensez avoir une vaginite (une infection vaginale qui s'accompagne de démangeaisons, d'une sensation de brûlure et de pertes blanches), vous devriez consulter un professionnel de la santé.

KETEK peut causer d'autres effets secondaires, entre autres les suivants : nausées, vomissements, maux de tête, douleur à l'estomac, flatulences (excès de gaz), étourdissements, modification du goût ou de l'odorat, confusion, hallucinations, douleur dans une articulation ou douleur musculaire. Ces effets cessent habituellement une fois le traitement terminé.

Si vous avez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet ou si vous avez des craintes au sujet de certains effets secondaires, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si votre état empire ou si vous avez pris tous les comprimés et ne vous sentez pas mieux, prévenez votre médecin le plus vite possible.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Des lésions graves du foie, dont certaines ont exigé une greffe du foie ou ont entraîné le décès des patients, se sont produits chez certains patients prenant KETEK. Ces cas sont survenus pendant le traitement par KETEK, après l'administration d'à peine quelques doses du médicament, ou

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

immédiatement après la fin du traitement. Vous devez cesser de prendre KETEK et appeler tout de suite votre médecin si vous avez des signes ou des symptômes de maladie du foie : perte d'appétit, nausées, fatigue, jaunisse (peau ou yeux jaunes), urine de couleur foncée, selles de couleur claire, démangeaisons sur tout le corps ou douleurs à l'abdomen. Ne prenez pas la prochaine dose de KETEK avant d'avoir parlé à votre médecin ou de vous être rendu à une clinique médicale.

Si vous pensez avoir une réaction allergique ou si vous avez une réaction de la peau, comme des démangeaisons, de l'enflure ou encore des taches rouges ou des cloques, cessez de prendre KETEK et appelez votre médecin ou rendez-vous à une clinique médicale.

Si vous avez perdu connaissance ou avez des battements cardiaques irréguliers ou des troubles de vision, ne prenez pas la prochaine dose de KETEK avant d'avoir parlé à votre médecin ou de vous être rendu à une clinique médicale.

Si vous avez une forte diarrhée (qui se prolonge ou si vos selles contiennent du sang), appelez votre médecin. S'il vous reste des comprimés, n'en prenez plus, sauf si votre médecin vous dit de le faire.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien.
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Lésion grave du foie s'accompagnant de symptômes tels que nausées, fatigue, perte d'appétit, jaunisse (peau ou yeux jaunes) ou douleurs à l'abdomen			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien.
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Réaction allergique s'accompagnant de symptômes tels qu'enflure de la bouche, de la gorge ou des mains, difficultés à respirer ou à avaler, démangeaisons, éruption cutanée ou encore taches rouges ou cloques			√
Troubles de la vue			√
Battements cardiaques irréguliers ou évanouissements répétés			√
Faiblesse musculaire, douleurs, difficultés à respirer (essoufflement), ce qui peut constituer le signe d'une maladie grave appelée « myasthénie grave » (voir la section Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament).			√
Diarrhée grave			√

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets secondaires. En présence de tout effet inattendu à la suite de la prise de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Gardez KETEK à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un contenant bien fermé, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Ne prenez pas les comprimés de ce contenant si la date limite d'utilisation qui y est inscrite est passée.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si votre médecin décide de mettre fin au traitement, ne conservez pas les comprimés qui restent, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Veuillez jeter tous les comprimés KETEK que vous n'avez pas pris.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678- 6789
 - par la poste au:
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet .

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir le présent document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse Internet suivante : www.sanofi-aventis.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., à l'adresse suivante :

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Téléphone : 1-800-265-7927

Ce dépliant a été préparé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 juillet 2009