

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **VIBATIV**^{MC}
Télavancine pour injection

250 mg de télavancine (sous la forme de chlorhydrate de télavancine)/flacon
750 mg de télavancine (sous la forme de chlorhydrate de télavancine)/flacon

Antibiotique

PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal (Québec), Canada, H4P 2T4

Date de révision :
8 février 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 210338

^{MC} Marque de commerce du groupe Theravance Biopharma, utilisée sous licence.
PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., est un vendeur autorisé de VIBATIV^{MC}

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES.....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
MICROBIOLOGIE	42
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	60

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants*
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse 250 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate de télavancine)/flacon 750 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate de télavancine)/flacon	Hydroxypropylbétadex Mannitol

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- VIBATIV (chlorhydrate de télavancine pour injection) est un antibiotique lipoglycopeptidique indiqué pour : le traitement des patients adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC) causées par les souches sensibles de microorganismes à Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (souches résistantes à la méthicilline [SARM] et sensibles à la méthicilline [SASM]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*) et *Enterococcus faecalis* (isolats sensibles à la vancomycine seulement). Un traitement d'association peut être cliniquement indiqué si les agents pathogènes en cause ou vraisemblablement en cause incluent des organismes à Gram négatif.
- Le traitement des patients adultes atteints d'une pneumonie nosocomiale (PN) bactérienne ou d'une pneumonie bactérienne sous ventilation assistée (PVA) dont la cause connue ou soupçonnée est un isolat sensible de *Staphylococcus aureus* (y compris les souches de *S. aureus* sensibles ou résistantes à la méthicilline).

VIBATIV n'a **pas** fait l'objet d'études auprès de patients souffrant d'ulcères du pied diabétique.

Les prélèvements appropriés doivent être effectués afin de procéder à un examen bactériologique pour isoler et identifier les agents pathogènes en cause et établir leur sensibilité à la télavancine. Une fois les résultats de cet examen connus, le traitement antimicrobien doit être ajusté en

conséquence. En l'absence de telles données, le schéma épidémiologique et le profil de sensibilité locaux pourraient contribuer au choix empirique d'un traitement. Un traitement par VIBATIV peut être instauré de manière empirique avant que de tels résultats soient connus.

Pour réduire le risque de développement de souches bactériennes résistantes et maintenir l'efficacité de VIBATIV, cet antibiotique ne doit être utilisé que pour traiter les infections qui ont été confirmées être causées ou sont fortement suspectées d'être causées par des bactéries sensibles à la télavancine.

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de VIBATIV et d'autres antibiotiques, il faut utiliser VIBATIV seulement pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les données issues des études cliniques suggèrent que l'utilisation de cet antibiotique chez les personnes âgées serait associée à des taux de réussite clinique inférieurs chez les patients atteints d'une IcPSC et âgés de 65 ans et plus, que chez les patients âgés de moins de 65 ans. Dans l'ensemble, les événements indésirables survenus pendant le traitement se sont produits à des fréquences similaires chez les patients de 65 ans et plus et chez les patients de moins de 65 ans. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints d'une PN ou d'une PVA, les événements indésirables apparus en cours de traitement, ainsi que les décès et autres événements indésirables graves ont été plus souvent observés chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans dans les deux groupes de traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Gériatrie*).

Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter une insuffisance rénale, l'ajustement de la posologie chez les patients âgés doit être basé sur la fonction rénale. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire uniquement en raison de l'âge (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Patients atteints d'insuffisance rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique*).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VIBATIV chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Pédiatrie*).

CONTRE-INDICATIONS

VIBATIV (chlorhydrate de télavancine pour injection) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à ce médicament, à d'autres glycopeptides, à tout ingrédient présent dans la formulation ou à tout composant du contenant (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire*). Pour une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement de la PN ou de la PVA chez les patients déjà atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (CICr \leq 50 mL/min) a été associé à un taux de mortalité plus élevé qu'avec la vancomycine.
- Néphrotoxicité : l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale ont été signalées. La fonction rénale de tous les patients est à surveiller.
- **VIBATIV N'EST PAS RECOMMANDÉ** chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 mL/min) et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale*).
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à 50 mL/min), l'utilisation de VIBATIV ne doit être envisagée que si les bénéfices pour le patient l'emportent sur le risque potentiel. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez ces patients, et la fonction rénale (p. ex., le taux de créatinine sérique) devrait être surveillée **PLUS FRÉQUEMMENT** chez ce groupe de patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale*).
- Les femmes en âge de procréer devraient passer un test de grossesse sanguin avant l'administration de VIBATIV.
- Les études toxicologiques sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin ont révélé une faible incidence de malformations aux membres (*voir TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction et du développement*). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur VIBATIV chez la femme enceinte. VIBATIV ne devrait pas être utilisé pendant une grossesse, sauf si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Généralités

VIBATIV doit être administré sur une période **d'au moins** 60 minutes pour éviter des effets attribuables à la perfusion. Une perfusion rapide par voie intraveineuse d'agents antimicrobiens de la classe des glycopeptides, tel que VIBATIV, a été associée à un ensemble de réactions associées au « syndrome de l'homme rouge », dont des bouffées vasomotrices dans la partie supérieure du corps, de l'urticaire, un prurit ou un érythème. L'interruption ou le ralentissement du débit de la perfusion peut permettre d'éliminer de tels effets (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de VIBATIV pourrait entraîner la prolifération d'organismes non susceptibles, y compris des champignons. Les patients doivent être surveillés de près pendant le traitement. Les mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection au cours du traitement. Prescrire VIBATIV en l'absence d'une infection confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de développement de souches de bactéries résistantes.

En raison du risque de tératogénicité, les femmes en âge de procréer qui reçoivent VIBATIV devraient s'abstenir de toute activité sexuelle ou utiliser une méthode de contraception à double barrière. Aucune étude n'a porté sur les interactions médicamenteuses entre VIBATIV et les contraceptifs hormonaux.

VIBATIV contient de l'hydroxypropylbétadex, une cyclodextrine. Les cyclodextrines ont été associées à une néphrotoxicité. Il n'est pas recommandé d'utiliser en même temps que VIBATIV un autre médicament contenant une cyclodextrine.

La télavancine interfère avec certains tests de coagulation effectués en laboratoire, comme le temps de prothrombine (TP), le rapport international normalisé (RIN), le temps de thromboplastine partielle activé (TTPa) et le temps de coagulation activé (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-épreuves de laboratoire*).

Cardiovasculaire

Dans une étude de phase I approfondie sur l'intervalle QT menée auprès de volontaires adultes sains, des doses allant jusqu'à 15 mg/kg de VIBATIV ont prolongé l'intervalle QTc (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique, Tableau 6*).

Les patients atteints d'un syndrome congénital du QT long, d'un allongement de l'intervalle QTc, atteints d'une insuffisance cardiaque non compensée ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche grave, ont été exclus des essais cliniques sur VIBATIV. L'expérience clinique est limitée en ce qui concerne l'administration de VIBATIV à des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, atteints d'hypokaliémie, recevant un antiarythmique de classe IA (comme la quinidine et le procainamide) ou de classe III (comme l'amiodarone et le sotalol), ou en présence d'autres états proarythmiques (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacodynamique*). Il est attendu que ces patients soient plus susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT induit par le médicament.

De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle QT/QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de présenter une tachyarythmie ventriculaire polymorphe rare connue sous le nom de torsades de pointes. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QT/QTc dû au médicament.

Aucune étude pharmacocinétique n'a porté sur l'interaction entre la télavancine et les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc comme le cisapride, l'érythromycine, les antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques. Il est recommandé d'utiliser VIBATIV avec prudence chez les patients prenant en concomitance un médicament associé à un risque de torsades de pointes.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif

L'ototoxicité n'a pas fait l'objet d'études chez les patients traités par VIBATIV. Une ototoxicité associée à la classe pharmacologique ne peut être exclue chez ces patients. Une ototoxicité a été signalée avec l'utilisation de la télavancine (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Les patients présentant des signes et des symptômes d'une altération de l'audition ou de troubles de l'oreille interne pendant un traitement par VIBATIV devraient être évalués et suivis de près.

Troubles gastro-intestinaux

Maladie associée à Clostridium difficile (MACD)

Une maladie associée à Clostridium difficile (MACD) a été signalée après l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris VIBATIV (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). La gravité de la MACD peut varier entre une légère diarrhée et une colite mortelle. Il est important d'envisager un tel diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon après avoir pris un agent antibactérien. Des cas de MACD sont survenus jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération du *C. difficile*. La bactérie *C. difficile* produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la MACD. Les taux de mortalité et de morbidité associés aux MACD peuvent être significatifs. Une MACD peut être réfractaire à un traitement antimicrobien.

Si un diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises. Les cas de MACD légères répondent habituellement à l'arrêt d'une antibiothérapie non dirigée contre la bactérie *C. difficile*. Dans les cas de MACD modérée ou grave, la prise en charge des patients doit comprendre des liquides, des électrolytes, de suppléments protéiniques et un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre la bactérie *C. difficile*. Si l'état clinique du patient l'exige, une évaluation par un chirurgien peut s'avérer nécessaire, puisque dans les cas graves, une intervention chirurgicale s'impose.

Troubles hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B sur l'échelle de Child-Pugh) (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance hépatique*). VIBATIV n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C sur l'échelle de Child-Pugh).

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité médicamenteuse, d'éruption cutanée allergique, d'alvéolite allergique et de réaction anaphylactoïde ont été signalés chez des patients recevant VIBATIV. Avant d'entreprendre un traitement, le médecin doit faire une analyse approfondie pour savoir si le patient a déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à VIBATIV ou aux glycopeptides (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Les réactions d'hypersensibilité sont plus probables chez les patients ayant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes.

Troubles rénaux

Le traitement des PN ou des PVA chez les patients déjà atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave (ClCr ≤ 50 mL/min) a été associé à un taux plus élevé de mortalité. Chez ces patients, le taux de mortalité toutes causes confondues dans les 28 jours qui ont suivi le début du traitement a été de 39% dans le groupe ayant reçu VIBATIV comparativement à 30% dans le groupe ayant reçu de la vancomycine. Le taux de mortalité toutes causes confondues après 28 jours chez les patients n'étant pas déjà atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave

(ClCr > 50 mL/min) était de 17% dans le groupe ayant reçu VIBATIV et de 18% dans le groupe ayant reçu de la vancomycine (*voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

VIBATIV est associé à un risque plus élevé de toxicité rénale, principalement chez les patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments connus pour agir sur la fonction rénale, ou chez les patients dont l'état de santé initial les prédispose à un dysfonctionnement rénal.

Au cours des essais sur les PN, les PVA et les IcPSC, les événements indésirables rénaux étaient plus probables chez les patients présentant au début de l'étude des comorbidités connues pouvant les prédisposer à un dysfonctionnement rénal (maladie rénale préexistante, diabète sucré, insuffisance cardiaque congestive ou hypertension). Les taux des événements indésirables rénaux étaient également plus élevés chez les patients ayant reçu en concomitance l'un des médicaments connus pour altérer la fonction rénale (par exemple, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques de l'anse).

Le traitement des IcPSC chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr \leq 30 mL/min) ou d'IRT nécessitant une hémodialyse a été associé à une diminution de l'efficacité du médicament, à une augmentation de l'incidence des effets indésirables rénaux ainsi qu'à des abandons de traitement en raison d'événements indésirables et d'événements indésirables graves.

La fonction rénale (p. ex., le taux de créatinine sérique) doit être suivie de près chez tous les patients recevant VIBATIV. Les taux doivent être obtenus avant le début du traitement, pendant le traitement (~ jour 3) et à la fin du traitement **ou plus souvent si indiqué d'un point de vue clinique.** Si la fonction rénale se détériore, l'avantage de continuer l'administration de VIBATIV plutôt que d'interrompre le traitement et d'en commencer un autre par un agent de remplacement devrait être évalué (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire**).

VIBATIV N'EST PAS RECOMMANDÉ chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) et chez les patients atteints d'une IRT nécessitant une hémodialyse. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique**).

Fonction sexuelle/reproduction

L'effet de la télavancine sur le développement testiculaire, sur la production de sperme et sur la fertilité chez les humains est inconnu.

Des études de toxicité chronique chez des rats adultes ayant reçu de la télavancine à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (ce qui équivaut approximativement à la dose quotidienne chez l'humain) pendant 6 semaines ont montré une réduction du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité qui était réversible après une période de rétablissement de 8 semaines. Des études sur la fertilité chez le rat ont montré que des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont aucun effet sur la fertilité (*voir* **TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction et du développement**).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire VIBATIV s'il n'y pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur VIBATIV chez la femme enceinte. L'état de grossesse d'une femme en âge de procréer devrait être établi avant l'administration de VIBATIV.

VIBATIV ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). D'autres médicaments peuvent être utilisés avant d'envisager l'utilisation de VIBATIV chez une femme en âge de procréer.

Lors des études toxicologiques sur le développement et la reproduction, le potentiel de la télavancine de causer des malformations des membres a été observé à des doses s'approchant des taux d'exposition clinique visés. Dans l'étude chez le rat, au cours de laquelle les mères ont reçu le médicament pendant la période d'organogenèse à raison de 50, 100 ou 150 mg/kg/jour, un cas de syndactylie (un fœtus à la dose de 100 mg/kg/jour) et deux cas de brachymélie (un fœtus à la dose de 100 mg et un fœtus à la dose de 150 mg/kg/jour) ont été observés. Dans l'étude sur le développement pré et postnatal chez le rat, il a été noté que l'utilisation des pattes avant était limitée et transitoire chez un raton dont la mère avait reçu une dose de 150 mg/kg/jour. Dans l'étude chez le lapin portant sur des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour, une brachymélie et une syndactylie ont été observées chez un seul fœtus de lapin dont la mère avait reçu une dose de 75 mg/kg/jour. Ces effets ont été observés chez des animaux exposés à des doses correspondant à environ une à deux fois la dose clinique selon l'ASC (*voir TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction et du développement*).

Aucune étude n'a porté sur les interactions médicamenteuses entre VIBATIV et des contraceptifs hormonaux. Pendant le traitement par VIBATIV, les femmes en âge de procréer devraient soit s'abstenir de toute activité sexuelle soit utiliser une méthode de contraception à double barrière.

Femmes qui allaitent

On ignore si la télavancine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement devrait être interrompu pendant le traitement par VIBATIV.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VIBATIV n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Parmi les 1 029 patients traités par VIBATIV à raison d'une dose de 10 mg/kg une fois par jour lors d'essais cliniques contrôlés sur les IcPSC, 18% étaient âgés de 65 ans et plus et 9% étaient âgés de 75 ans et plus. Lors des études cliniques de phase III, les taux de réussite clinique observés étaient inférieurs chez les patients atteints d'une IcPSC et âgés de plus de 65 ans que chez les patients âgés

de moins de 65 ans. Dans l'ensemble, les événements indésirables survenus pendant le traitement se sont produits à des fréquences similaires chez les patients de 65 ans et plus et chez les patients de moins de 65 ans. Lors des essais cliniques contrôlés sur la PN/PVA, parmi les 749 patients traités par VIBATIV à raison d'une dose de 10 mg/kg une fois par jour, 53% étaient âgés de 65 ans et plus et 31% étaient âgés de 75 ans et plus. Les événements indésirables survenus pendant le traitement, ainsi que les décès et d'autres événements indésirables graves ont été plus souvent observés chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans.

La télavancine est principalement excrétée par les reins et le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*).

Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter une insuffisance rénale, un ajustement de la posologie peut être nécessaire chez ces patients. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire uniquement en raison de l'âge (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique*).

Surveillance et essais de laboratoire

Fonction rénale

VIBATIV est associé à un risque plus élevé de toxicité rénale, principalement chez les patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments pouvant affecter la fonction rénale, ou chez les patients dont l'état de santé initial les prédispose à un dysfonctionnement rénal.

La fonction rénale (p. ex., le taux de créatinine sérique) doit être vérifiée chez tous les patients recevant VIBATIV et plus fréquemment encore chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 50 mL/min). Les taux doivent être obtenus avant le début du traitement, pendant le traitement (~ jour 3) et à la fin du traitement **ou plus souvent si indiqué d'un point de vue clinique**. **Si la fonction rénale se détériore, l'avantage de continuer l'administration de VIBATIV plutôt que d'interrompre le traitement et d'en commencer un autre par un agent de remplacement devrait être évalué** (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des événements indésirables

Un total de 1 780 patients ont reçu un traitement par VIBATIV à raison de 10 mg/kg (ou une posologie ajustée en raison d'une insuffisance rénale) lors des études d'efficacité et d'innocuité pour le traitement des IcPSC, et PN/ PVA.

IcPSC

Lors des études cliniques de phase III sur les IcPSC, les effets indésirables les plus courants chez les patients traités par VIBATIV ont été: dysgueusie ou une altération du goût (33%), nausées (22%), urine anormale ou mousseuse (12%), vomissements (11%), céphalées (9%), diarrhée (6%) et insomnie (5%). Ces événements étaient généralement d'intensité légère ou modérée et de durées

transitoires.

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, 8% des patients traités par VIBATIV ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables.

Les événements indésirables survenus pendant le traitement et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude ayant été les plus souvent signalés chez les patients traités par VIBATIV à raison de 10 mg/kg ont été: nausées (1%), éruptions cutanées (0,8%), vomissements (0,7%), augmentation du taux de créatinine sérique et ostéomyélite (0,6% dans chaque cas) et insuffisance rénale aiguë (0,5%).

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 7% des patients traités par VIBATIV. Dans le groupe recevant VIBATIV, 26 patients (2%) ont éprouvé au moins un événement indésirable grave possiblement ou probablement associé au traitement. Chez les patients traités par VIBATIV, les événements indésirables survenus pendant le traitement et les plus souvent signalés ont été: insuffisance rénale aiguë et infarctus du myocarde (0,4% dans chaque cas), anémie, hypersensibilité au médicament, altération de l'état mental et insuffisance rénale (0,3% dans chaque cas).

Neuf patients ayant reçu VIBATIV sont décédés (un patient avait reçu une dose de 7,5 mg/kg et huit patients avaient reçu une dose de 10 mg/kg).

Pneumonie nosocomiale et pneumonie sous ventilation assistée

Chez les patients traités par VIBATIV lors des études cliniques de phase III portant sur la PN/PVA, les événements indésirables les plus fréquents ont été les suivants : diarrhée (11%), constipation (9%), anémie (9%), hypokaliémie (8%), hypotension (6%), œdème périphérique (5%), nausées (5%), vomissements (5%), insomnie (5%), insuffisance rénale aiguë (5%) et ulcère de décubitus (5%). La fréquence de ces événements était similaire chez les patients traités par la vancomycine.

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III combinées, 8% des patients traités par VIBATIV et 5% des patients traités par la vancomycine ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. Chez les patients traités par VIBATIV, les événements indésirables les plus souvent signalés pendant le traitement et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude ont été les suivants : insuffisance rénale aiguë (1%), allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme (1%), augmentation du taux de créatinine sérique (< 1%) et septicémie (< 1%).

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 31% des patients traités par la télavancine et chez 26% des patients ayant reçu de la vancomycine. En tout, 23 patients traités par la télavancine (3%), comparativement à 17 patients traités par la vancomycine (2%), ont éprouvé au moins un événement indésirable grave possiblement ou probablement associé au traitement. L'événement indésirable grave le plus souvent signalé était un choc septique (4% des patients dans les deux groupes de traitement). Une défaillance de plusieurs organes, une insuffisance rénale aiguë et une septicémie ont été observées chez un nombre légèrement supérieur (différence absolue de 1%) de patients traités par la télavancine par rapport aux patients traités par la vancomycine.

Au cours des études, 20% des patients ayant reçu VIBATIV sont décédés, comparativement à 19% des patients ayant reçu la vancomycine.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables les plus fréquents au cours des essais cliniques (fréquence $\geq 1\%$)

IcPSC

Un total de 3 277 patients ont participé aux études cliniques et pharmacologiques et ont reçu soit VIBATIV (N = 1 697) soit un comparateur (N = 1 580), principalement de la vancomycine, pendant un maximum de 14 jours; la dose du comparateur a été ajustée en fonction des lignes directrices de l'établissement participant à l'étude.

Lors des études de pharmacologie clinique, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par VIBATIV ont été : dysgueusie (altération du goût) (53%), anomalie de l'urine (urine mousseuse) (15%), céphalées (15%), nausées (13%) et somnolence (8%).

Lors des études sur l'efficacité et l'innocuité dans les cas de IcPSC, 1 221 patients ont été traités par VIBATIV (1 029 patients ont reçu la dose recommandée de 10 mg/kg; 192 patients ont reçu la dose de 7,5 mg/kg). Dans ces mêmes études, 1 222 patients ont aussi été traités par un antibiotique comparateur (1 195 patients traités par la vancomycine; 27 patients traités par une pénicilline antistaphylococcique).

Le Tableau 1 indique l'incidence des effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude jusqu'à la visite de suivi (test de confirmation de la guérison) après le traitement, signalés chez $\geq 1\%$ des patients traités pendant un maximum de 14 jours par VIBATIV ou un comparateur lors des études cliniques de phase III ATLAS 1 et ATLAS 2 (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Ces événements étaient généralement d'intensité légère ou modérée et transitoires. Moins de 0,5% des patients traités par VIBATIV ou le comparateur ont éprouvé des nausées ou des vomissements sévères.

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables connexes (%) survenus pendant le traitement et signalés chez $\geq 1\%$ des patients traités par VIBATIV ou un comparateur lors des études cliniques de phase III sur les IcPSC (ATLAS 1 et ATLAS 2)

	VIBATIV N = 929 (%)	Comparateur N = 938 (%)
Tout événement	583 (63%)	484 (52%)
Troubles sanguins et lymphatiques	6 (< 1%)	11 (1%)
Troubles cardiaques	17 (2%)	11 (1%)
Troubles gastro-intestinaux	290 (31%)	207 (22%)
douleur abdominale	5 (< 1%)	16 (2%)
constipation	40 (4%)	17 (2%)
diarrhée	53 (6%)	60 (6%)

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables connexes (%) survenus pendant le traitement et signalés chez $\geq 1\%$ des patients traités par VIBATIV ou un comparateur lors des études cliniques de phase III sur les IcPSC (ATLAS 1 et ATLAS 2)

	VIBATIV N = 929 (%)	Comparateur N = 938 (%)
bouche sèche	12 (1%)	15 (2%)
dyspepsie	14 (2%)	13 (1%)
nausées	208 (22%)	109 (12%)
vomissements	104 (11%)	58 (6%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	115 (12%)	104 (11%)
fatigue	27 (3%)	20 (2%)
douleur au site de perfusion	8 (< 1%)	14 (1%)
phlébite au site de perfusion	8 (< 1%)	10 (1%)
prurit au site de perfusion	6 (< 1%)	11 (1%)
frissons	29 (3%)	11 (1%)
Troubles du système immunitaire	10 (1%)	10 (1%)
Infections et infestations	36 (4%)	35 (4%)
mycose vaginale	9 (< 1%)	10 (1%)
Investigations	37 (4%)	37 (4%)
augmentation du taux d'alanine aminotransférase	6 (< 1%)	12 (1%)
augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	6 (< 1%)	10 (1%)
augmentation du taux de créatinine sérique	11 (1%)	4 (< 1%)
Troubles métaboliques et alimentaires	47 (5%)	38 (4%)
anorexie	14 (2%)	9 (< 1%)
diminution de l'appétit	20 (2%)	15 (2%)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	21 (2%)	20 (2%)
Troubles du système nerveux	362 (39%)	147 (16%)
étourdissements	35 (4%)	29 (3%)
dysgueusie	306 (33%)	60 (6%)
céphalées	82 (9%)	64 (7%)
Troubles psychiatriques	56 (6%)	45 (5%)
insomnie	43 (5%)	32 (3%)
Troubles rénaux et urinaires	138 (15%)	38 (4%)
anomalie de l'urine (urine mousseuse)	115 (12%)	26 (3%)
Troubles du système reproducteur et des seins	13 (1%)	15 (2%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	33 (4%)	22 (2%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	113 (12%)	184 (20%)
érythème	5 (< 1%)	11 (1%)
hyperhidrose	10 (1%)	7 (< 1%)
prurit	54 (6%)	146 (16%)
éruption cutanée	36 (4%)	34 (4%)
Troubles vasculaires	18 (2%)	27 (3%)
bouffées de chaleur	7 (< 1%)	15 (2%)

Au cours des études cliniques de phase III, le total combiné des effets indésirables associés à un dysfonctionnement rénal ainsi qu'à des taux élevés de créatinine sérique s'élevait à 3% chez les patients traités par VIBATIV et à 1% chez les patients traités par le comparateur. Treize patients traités par VIBATIV (1,4%) et 2 patients traités par le comparateur (0,2%) ont eu des troubles rénaux comme événement indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au médicament, ce qui a entraîné une interruption précoce du traitement.

Les événements indésirables rénaux observés chez les patients traités par VIBATIV et par le comparateur étaient généralement réversibles et sont survenus plus souvent chez les patients présentant une insuffisance rénale ou recevant en concomitance des médicaments connus pour altérer la fonction rénale.

Pneumonie nosocomiale et pneumonie sous ventilation assistée

Le Tableau 2 indique l'incidence des effets indésirables au médicament survenus pendant le traitement et les plus souvent signalés chez $\geq 1\%$ des patients atteints de PN ou de PVA et traités par VIBATIV ou la vancomycine, dont le lien possible ou probable avec le médicament à l'étude a été déterminé par le chercheur.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables connexes (%) survenus pendant le traitement et signalés chez $\geq 1\%$ des patients traités par VIBATIV ou la vancomycine lors des études cliniques de phase III ATTAÏN 1 et ATTAÏN 2 sur les PN et les PVA

	VIBATIV (N = 751)	Vancomycine* (N = 752)
Tout événement	212 (28)	174 (23)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	33 (4)	23 (3)
Nausées	17 (2)	11 (1)
Vomissements	14 (2)	7 (< 1)
Investigations		
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	12 (2)	12 (2)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	11 (1)	11 (1)
Augmentation du taux de créatinine sérique	12 (2)	7 (< 1)
Allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme	8 (1)	3 (< 1)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale aiguë	17 (2)	10 (1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	12 (2)	10 (1)

* Comprend 20 patients ayant reçu une pénicilline antistaphylococcique au lieu de la vancomycine

Lors des études cliniques de phase III, l'incidence des événements indésirables rénaux (augmentation du taux de créatinine sérique, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale et/ou défaillance rénale) a été de 10% pour VIBATIV vs 8% pour la vancomycine. Dans chaque groupe

de traitement, 54% des patients ayant éprouvé au moins un événement indésirable rénal se sont complètement rétablis, se sont rétablis en gardant des séquelles ou ont vu leur état s'améliorer entre la date de l'événement indésirable et celle de la dernière visite de l'étude. Trois pour cent des patients traités par VIBATIV et 2% des patients traités par la vancomycine ont éprouvé au moins un événement indésirable rénal grave. Les événements indésirables rénaux ont entraîné l'interruption du médicament à l'étude chez 14 patients traités par VIBATIV (2%) et chez 7 patients traités par la vancomycine (1%) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*).

L'augmentation du taux de créatinine sérique jusqu'à 1,5 fois la valeur d'avant traitement a été plus fréquente chez les patients traités par VIBATIV (16%) que chez les patients traités par la vancomycine (10%) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire*).

Chez les patients traités par VIBATIV et âgés de 65 ans et plus, 44 (11,0%) patients sur 399 ont éprouvé des effets indésirables révélant une insuffisance rénale comparativement à 30 (8%) patients sur les 352 qui étaient âgés de moins de 65 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières*).

Effets indésirables au médicament les moins fréquents au cours des essais cliniques (fréquence $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$)

(considérées par l'investigateur comme étant possiblement ou probablement lié à VIBATIV)

Les effets indésirables au médicament moins courants énumérés ci-dessous ont été peu fréquemment signalés ($\geq 0,1$ à $< 1\%$) chez les patients ayant reçu VIBATIV lors des études cliniques de phase III sur les IcPSC, la PN ou la PVA :

- **Troubles sanguins et lymphatiques** : anémie, coagulothérapie, coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie, réaction leucémoïde, leucocytose, leucopénie, anémie secondaire, thrombocytémie, thrombocytopénie.
- **Troubles cardiaques** : angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, bradycardie, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardio-respiratoire, trouble de la conduction, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, tachycardie sinusale, extrasystoles supra-ventriculaires, tachycardie, arythmie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire.
- **Troubles auditifs et labyrinthiques** : surdité, acouphènes, vertiges.
- **Troubles oculaires** : blépharospasme, conjonctivite, irritation oculaire, kérato-conjonctivite sèche, vision brouillée.
- **Troubles endocriniens** : hypothyroïdie.
- **Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, colite, constipation, diarrhée, bouche sèche, ulcère duodénal, dyspepsie, hémorragie d'ulcère gastrique, hémorragie gastro-intestinale, reflux

gastro-œsophagien, hématomène, hypoesthésie buccale, selles molles, hémorragie gastro-intestinale inférieure, ulcération buccale, stomatite, selles liquides.

- **Troubles généraux et réactions au site d'administration** : asthénie, fatigue, cénesthopathie, réaction associée à la perfusion, érythème au site de perfusion, œdème au site de perfusion, douleur au site de perfusion, rougeur au site de perfusion, hémorragie au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, prurit au site de perfusion, thrombose au site de perfusion, léthargie, malaise, œdème localisé, inflammation des muqueuses, œdème périphérique, pyrexie, syndrome de l'homme rouge, frissons, hémorragie au site de ponction veineuse.
- **Troubles hépatobiliaires** : fonction hépatique anormale, hépatite, hépatite cholestatique
- **Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité.
- **Infections et infestations** : candidose, candidémie, septicémie attribuable à un cathéter, colite à *Clostridium*, infection fongique de la peau, candidose de l'œsophage, candidémie buccale, infection fongique de la bouche, pneumonie, éruption pustuleuse, candidose respiratoire, septicémie, infection des voies urinaires, candidose vaginale.
- **Lésions, intoxications et complications post-opératoires** : cloques, hématome post-opératoire.
- **Investigations** : temps de thromboplastine partielle activé prolongé, taux d'alanine aminotransférase anormal ou élevé, taux d'aspartate aminotransférase anormal ou élevé, bactéries dans les selles, augmentation du nombre de métamyélocyte, augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline, augmentation du taux sérique de bilirubine, diminution du taux sérique de cortisol, sang dans les selles, augmentation du taux sérique de lactate déshydrogénase, diminution du taux sérique de magnésium, diminution du taux sérique de potassium, augmentation de la pression artérielle, augmentation du taux d'urée dans le sang, diminution du facteur de coagulation, allongement de l'intervalle QT corrigé par électrocardiogramme, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, rythme cardiaque irrégulier, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes, allongement du temps de prothrombine, diminution du débit urinaire, diminution du nombre de leucocytes, augmentation du nombre de leucocytes, présence de leucocytes dans l'urine.
- **Troubles métaboliques et alimentaires** : anorexie, perte d'appétit, diabète sucré, déshydratation, surcharge liquidienne, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, acidose métabolique.
- **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : arthralgie, arthrite, maux de dos, crampes musculaires, spasmes musculaires, myalgie, douleur au cou, douleur aux extrémités, douleur à la mâchoire, sensation de lourdeur.
- **Troubles du système nerveux** : sensation de brûlure, étourdissements, dysgueusie, céphalées, hyperréflexie, hypertonie, hypogueusie, migraine, accident ischémique cérébral, paresthésie, parosmie, polyneuropathie, somnolence.

- **Troubles psychiatriques** : agitation, anxiété, confusion, dépression, hallucinations, insomnie, diminution de la libido, altération de l'état mental, crises de panique, troubles psychotiques, instabilité psychomotrice, troubles du sommeil.
- **Troubles rénaux et urinaires** : insuffisance prérénale aiguë, anurie, azotémie, dysurie, hématurie, nycturie, oligurie, pollakiurie, polyurie, protéinurie, pyurie, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, acidose tubulaire rénale, incontinence urinaire, odeur anormale de l'urine.
- **Troubles du système reproducteur et des seins** : dysfonction érectile, prurit génital chez la femme, ménorragie, œdème génital, douleur pelvienne, hémorragie post-ménopausique, œdème du scrotum, douleur testiculaire, tuméfaction testiculaire.
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : œdème pulmonaire aigu, insuffisance respiratoire aiguë, alvéolite allergique, bronchospasme, sensation d'étouffement, rhume, gorge sèche, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, hydrothorax, hypoxie, infiltration pulmonaire, congestion nasale, troubles nasopharyngés, douleur pharyngolaryngée, douleur pleurétique, tachypnée.
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : acné, œdème de Quincke, sueurs froides, ulcère de décubitus, dermatite, dermatite allergique, dyshidrose, érythème, exanthème, œdème du visage, hyperhidrose, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, atrophie de la peau, urticaire.
- **Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, thrombophlébite superficielle.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

IcPSC

Lors des études cliniques de phase III sur les IcPSC, le pourcentage de patients dont le taux de créatinine sérique était normal au départ et chez lesquels a été observée une augmentation (valeur maximale $\geq 2,0$ mg/dL) a été de 2,9% chez les patients traités par VIBATIV et de 0,5% chez les patients traités par le comparateur. En tout, 1,2% des patients traités par VIBATIV et 0,4% des patients traités par le comparateur ont présenté une augmentation du taux de créatinine sérique, considérée comme un événement indésirable attribuable au médicament à l'étude. L'augmentation du taux sérique de créatinine observée chez les patients traités par VIBATIV et les patients traités par le comparateur était généralement réversible et survenait plus souvent chez les patients présentant une insuffisance rénale ou recevant en concomitance des médicaments connus pour affecter la fonction rénale.

Lors des études cliniques de phase III sur les IcPSC, le pourcentage de patients dont le taux d'ALT était normal au départ et chez lesquels a été observée une augmentation ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2% chez les patients traités par VIBATIV et de 4% chez les patients traités par le comparateur. Le pourcentage de patients dont le taux d'AST était normal au départ et chez lesquels a été observée une augmentation ≥ 3 fois la LSN a été de 2% chez les patients traités

par VIBATIV et de 3% chez les patients traités par le comparateur. Chez aucun patient une augmentation du taux d'AST ou d'ALT ≥ 3 fois la LSN n'a été observée en même temps qu'une augmentation du taux de bilirubine $\geq 1,5$ fois la LSN.

Pneumonie nosocomiale et pneumonie sous ventilation assistée

Lors des études cliniques de phase III sur la PN ou la PVA, le pourcentage de patients dont le taux sérique de créatinine était normal au départ et chez lesquels ce taux a augmenté (valeur maximale de $\geq 1,5$ mg/dL et augmentation d'au moins 50% par rapport à la valeur de départ) a été de 14% chez les patients traités par VIBATIV et de 9% chez les patients traités par la vancomycine. De plus, le pourcentage de patients chez lesquels a été observée une augmentation maximale de la créatinine sérique $\geq 1,25$ fois la valeur de départ était également plus élevée dans le groupe ayant reçu VIBATIV (45%) que dans le groupe ayant reçu la vancomycine (34%). Le nombre de patients chez lesquels a été observée une diminution de la clairance de la créatinine $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de départ était similaire dans les deux groupes, soit 47 patients (15%) traités par VIBATIV et 50 patients (16%) traités par la vancomycine. Le pourcentage de patients, dont la ClCr au début de l'étude était anormale et chez lesquels ce taux a été $\leq 50\%$ pendant le traitement par rapport à la valeur de départ, était plus élevé dans le groupe ayant reçu VIBATIV que dans le groupe ayant reçu la vancomycine (15% vs 8%).

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise sur le marché de VIBATIV. Étant donné que ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en évaluer la fréquence avec certitude ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

De graves réactions d'hypersensibilité ont été signalées après la première dose ou les doses subséquentes de VIBATIV, y compris des réactions anaphylactoïdes. On ignore si les patients ayant eu des réactions d'hypersensibilité à la vancomycine présenteront une réactivité croisée à VIBATIV (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'activité inhibitrice de la télavancine contre les enzymes du CYP450 suivantes a été évaluée dans des microsomes de foie humain : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5. La télavancine a inhibé le CYP 3A4/5 à des concentrations pouvant être cliniquement pertinentes. Une étude clinique utilisant plusieurs doses de télavancine et du midazolam comme substrat sonde a été effectuée pour évaluer cet effet de façon approfondie. La télavancine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du midazolam.

Aucune étude pharmacocinétique portant sur la télavancine et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc n'a été effectuée. L'expérience clinique est limitée en ce qui concerne l'administration de VIBATIV à des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, atteints d'une hypokaliémie, ou recevant un antiarythmique de classe IA (comme la quinidine et le

procaïnamide) ou de classe III (comme l'amiodarone et le sotalol), ou en présence d'autres états proarythmiques (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** –

Pharmacodynamique). Il est recommandé d'utiliser VIBATIV avec prudence chez les patients prenant des médicaments qui pourraient être associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des torsades de pointes.

Interactions médicament-médicament

Des études ont été effectuées sur les interactions médicamenteuses après administration de télavancine et d'autres antibiotiques qui sont susceptibles d'être coadministrés avec la télavancine.

- **Aztréonam** : La coadministration de télavancine et d'aztréonam n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de chacun de ces antibiotiques.
- **Association pipéracilline-tazobactam** : La coadministration de télavancine et de l'association pipéracilline-tazobactam n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de chacun de ces antibiotiques.

Les études *in vitro* n'ont montré aucun effet antagoniste entre la télavancine et d'autres médicaments antibactériens, y compris l'amikacine, l'aztréonam, la céfépime, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, la gentamicine, l'imipénème, le méropénème, l'oxacilline, l'association pipéracilline/tazobactam, la rifampicine et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole lorsqu'elle est utilisée dans diverses combinaisons contre des staphylocoques, des streptocoques et des entérocoques sensibles à la télavancine. Nous ne disposons pas de données à cet égard en ce qui concerne d'autres bactéries.

L'aztréonam, l'association pipéracilline-tazobactam et le métronidazole ont été utilisés comme antimicrobiens administrés en concomitance lors des études de phase III sur la PN ou la PVA, pour le traitement des infections causées par les agents pathogènes à Gram négatifs, et les EI associés à ces médicaments semblaient s'ajouter aux EI de la télavancine et de la vancomycine. Cette tendance s'est aussi dégagée avec l'utilisation concomitante de l'imipénème, du fentanyl et du furosémide. Il est à noter que l'utilisation pipéracilline-tazobactam a été associée à une incidence plus élevée d'insuffisance rénale aiguë dans les deux groupes de traitement.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Tests de coagulation

Bien que la télavancine n'interfère pas avec la coagulation, elle interfère avec certains tests permettant de surveiller la coagulation (*voir* Tableau 3) lorsqu'ils sont effectués en utilisant des échantillons prélevés de 0 à 18 heures après l'administration de VIBATIV chez les patients recevant

le médicament toutes les 24 heures. Les échantillons de sang pour ce type de tests doivent être prélevés juste avant l'administration de la dose de VIBATIV et au moins 18 heures après la dose de VIBATIV.

La télavancine n'interfère pas avec certains tests de la coagulation (*voir* Tableau 3). Par conséquent, dans le cas de ces épreuves, les échantillons être prélevés à tout moment après l'administration de VIBATIV.

Tableau 3 : Tests de la coagulation altérés et non altérés par VIBATIV

Altérés par VIBATIV	Non altérés par VIBATIV
<ul style="list-style-type: none"> • Temps de prothrombine • Rapport international normalisé • Temps de thromboplastine partielle activé • Temps de coagulation activée • Test du facteur Xa de la coagulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de thrombine • Temps total de la coagulation sanguine (méthode de Lee-White) • <i>Agrégation plaquettaire ex vivo</i> • Dosage chromogénique du facteur Xa • Dosage fonctionnel (chromogénique) du facteur X • Temps de saignement • D-dimère • Produits de dégradation de la fibrine

La télavancine se lie aux surfaces phospholipidiques artificielles ajoutées aux tests de la coagulation couramment employés, interférant ainsi avec la capacité des complexes de coagulation de s'assembler sur la surface des phospholipides et de promouvoir la coagulation *in vitro*. Ces effets semblent dépendre du type de réactifs utilisés dans les tests offerts sur le marché. Ainsi, une augmentation du TP, du RIN, du TTPa et du TCA a été observée lorsque ces paramètres étaient mesurés peu après une perfusion de VIBATIV. Ces effets se dissipent avec le temps, à mesure que les concentrations plasmatiques de télavancine diminuent.

Tests de protéinurie

La télavancine interfère avec les méthodes de mesures qualitatives de dosage des protéines urinaires (analyse par bandelette réactive) et avec les techniques colorimétriques quantitatives (p. ex., rouge de pyrogallol-molybdate). Toutefois, le dosage de la microalbumine n'est pas altéré et peut être utilisé pour évaluer l'excrétion urinaire des protéines pendant le traitement par VIBATIV.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée pour VIBATIV est de 10 mg/kg administrés en 60 minutes par perfusion intraveineuse une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 ours (IcPSC) ou 7 à 21 jours (*PN/PVA*). La durée du traitement doit être établie en fonction de la gravité et, du site de l'infection, de l'évolution de l'infection bactérienne et de l'état clinique du patient.

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Un ajustement de la posologie est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/min pour atteindre des niveaux d'exposition comparables à ceux des

patients ayant une fonction rénale normale, comme l'indique le Tableau 4 (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**). Une hémodialyse intermittente ne permet pas d'éliminer des quantités significatives de télavancine sur le plan clinique.

Tableau 4 : Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine* (mL/min)	Posologie et intervalle posologique de VIBATIV
> 50	10 mg/kg toutes les 24 heures
30 à 50	7,5 mg/kg toutes les 24 heures

* Telle que calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**)

VIBATIV N'EST PAS RECOMMANDÉ chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CICr < 30 mL/min) et chez les patients atteints d'une IRT nécessitant une hémodialyse (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale).

VIBATIV est associé à un risque plus élevé de toxicité rénale, principalement chez les patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments connus pour agir sur la fonction rénale ou chez les patients dont l'état de santé initial les prédispose à un dysfonctionnement rénal.

La fonction rénale (p. ex., le taux de créatinine sérique) doit être suivie de près chez tous les patients recevant VIBATIV. Les taux doivent être obtenus avant le début du traitement, pendant le traitement (~ jour 3) et à la fin du traitement ou **PLUS SOUVENT chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à 50 mL/min).** Si la fonction rénale se détériore, **l'avantage de continuer l'administration de VIBATIV plutôt que d'interrompre le traitement et d'en commencer un autre par un agent de remplacement devrait être évalué.**

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B sur l'échelle de Child-Pugh) (*voir* **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**). VIBATIV n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C sur l'échelle de Child-Pugh).

Gériatrie (≥ 65 ans)

Un ajustement de la posologie n'est pas requis uniquement basé sur l'âge. Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter une insuffisance rénale, l'ajustement de la posologie chez les patients âgés doit tenir compte de la fonction rénale (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique**).

Pédiatrie (< 18 ans)

Aucune recommandation posologique ne peut être faite étant donné que l'innocuité et l'efficacité de VIBATIV n'ont pas été établies chez les enfants.

Administration

Reconstitution

Le contenu d'un flacon de 250 mg ou de 750 mg de VIBATIV doit être reconstitué à l'aide d'une solution de dextrose pour injection à 5%, d'eau stérile pour injection ou d'une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9% afin d'obtenir une concentration de 15 mg/mL. Voir Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Préparation de la solution pour perfusion

Concentration du produit	Format du flacon	Diluants	Volume de diluant à ajouter au flacon	Concentration nominale par mL
250 mg	30 mL	Dextrose à 5% pour injection, USP,	15 mL	15 mg/mL*
750 mg	50 mL	eau stérile pour injection, USP ou chlorure de sodium à 0,9% pour injection, USP	45 mL	15 mg/mL*

* diluez à nouveau pour obtenir la concentration appropriée, soit de 0,6 à 8 mg/mL, tel que décrit ci-dessous.

Il faut généralement moins de deux minutes pour reconstituer la poudre; mais de rares fois, la reconstitution peut prendre jusqu'à dix minutes. Mélangez minutieusement pour reconstituer la poudre. Pour éviter la formation de mousse pendant la reconstitution de la poudre, laissez le vide du flacon aspirer le diluant de la seringue. N'injectez pas le diluant avec vigueur dans le flacon. Ne secouez pas vigoureusement la solution dans le flacon.

Avant de l'administrer, la solution de VIBATIV reconstituée doit être inspectée visuellement pour en évaluer sa clarté et détecter la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration et d'une fuite, et ce, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. N'administrez pas le médicament si la solution est trouble ou décolorée, si elle contient des particules ou un précipité, ou en présence d'une fuite. Jetez la partie inutilisée. Jetez le flacon si le vide n'aspire pas le diluant dans le flacon.

Dilution

La solution de VIBATIV reconstituée doit être diluée dans 100 à 250 mL de la solution de perfusion appropriée afin d'obtenir une solution à administrer dont la concentration varie entre 0,6 et 8 mg/mL. Les solutions de perfusion appropriées comprennent : dextrose à 5% pour injection, USP; eau stérile pour injection, USP ou chlorure de sodium à 0,9% pour injection, USP. Ne secouez pas la solution pour perfusion obtenue. La solution devrait être administrée par voie intraveineuse pendant une période de 60 minutes.

Les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour déceler la présence de particules étrangères avant l'administration.

En l'absence d'agent de conservation ou bactériostatique dans ce produit une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation de la solution à administrer par voie intraveineuse (*voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ*).

VIBATIV peut être administré par voie intraveineuse en passant par une tubulure séparée ou un site d'injection en Y. Les données portant sur la compatibilité de VIBATIV avec d'autres substances

administrées par voie IV étant limitées, aucun additif ou autre médicament ne devrait être ajouté aux flacons à usage unique de VIBATIV ou perfusé en même temps par la même tubulure IV. Si la même tubulure intraveineuse est utilisée pour la perfusion d'autres médicaments, elle doit être rincée avant et après la perfusion de VIBATIV avec une solution de dextrose à 5% pour injection, USP, de chlorure de sodium à 0,9% pour injection, USP ou de lactate de Ringer pour injection, USP.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdose n'a été signalé. En cas de surdosage, des mesures de soutien sont conseillées avec un maintien de la filtration glomérulaire et une surveillance étroite de la fonction rénale. La télavancine est très peu éliminée par hémodialyse (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières*).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La télavancine est un antibiotique lipoglycopeptidique semi-synthétique (*consultez la section MICROBIOLOGIE*). L'activité bactéricide de la télavancine est attribuable à un mode d'action multifonctionnel qui contribue à réduire le potentiel de sélection de mutants résistants de bactéries à Gram positif. Le mode d'action multifonctionnel de la télavancine comprend :

1. L'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
2. Une perturbation de l'intégrité fonctionnelle de la membrane bactérienne

Des études *in vitro* ont révélé que la télavancine inhibe la biosynthèse de la paroi cellulaire en se liant à des précurseurs tardifs du peptidoglycane, y compris le lipide II, ce qui empêche à la fois la polymérisation du précurseur en peptidoglycane et les réticulations qui s'en suivent. La télavancine se lie aussi aux membranes bactériennes et provoque une dépolarisation de la membrane ainsi qu'une augmentation de sa perméabilité. Dans l'ensemble, ces activités de la télavancine aboutissent à l'inhibition de la synthèse des peptidoglycane, des protéines, de l'ARN et des lipides, ce qui entraîne la mort de la cellule bactérienne.

Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque

Le Tableau 6 présente les résultats d'une étude de phase I randomisée, à groupes parallèles, contrôlée par placebo et avec comparateur actif, visant à analyser les effets potentiels de la télavancine sur l'intervalle QT chez 160 hommes et femmes adultes sains. Au cours de cette étude, de la moxifloxacine à 400 mg une fois par jour, a été utilisée comme comparateur positif. L'analyse des résultats indique que l'administration de la télavancine est associée à un allongement plus grand de l'intervalle QT/QTc que le placebo, mais à un allongement plus court que la

moxifloxacine. Aucune donnée probante n'a indiqué que la télavancine a eu des effets sur d'autres composantes de l'ECG, y compris l'intervalle PR, la durée QRS, le rythme cardiaque et la morphologie ou l'interprétation de l'ECG (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire**). Les variations de l'intervalle QTc après l'administration de la télavancine sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Variations de l'intervalle QTc (corrige à l'aide de la formule de Fridericia) dans le cadre d'une étude de phase I menée auprès de volontaires sains

	Placebo n = 39	Moxifloxacine 400 mg n = 39	VIBATIV 7,5 mg/kg n = 39	VIBATIV 15 mg/kg n = 34
Variation moyenne entre le début de l'étude et le jour 3, ms :				
Moyenne des moindres carrés, ± erreur-type (Plage en ms)	-1,1 ± 1,36 (-24 à 18)	8,1 ± 1,39 (-12 à 28)	3,0 ± 1,37 (-14 à 20)	3,4 ± 1,51 (-12 à 29)
Valeurs aberrantes, nombre (%) de sujets	5 (12,8)	15 (38,5)	10 (25,6)	7 (20,6)
QTcF ≥ 500 ms	0	0	0	0
Augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur de départ ≥ 30 ms	5 (13)	15 (39)	10 (26)	7 (21)
Nouvelle onde en U anormale	0	0	0	0

En plus de l'étude QTc de phase I, qui a été conçue spécifiquement pour évaluer l'allongement QTc chez les adultes sains, des ECG ont été effectués à intervalles réguliers pendant le programme clinique de phase III sur VIBATIV afin de surveiller l'intervalle QTc. Les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital, dont le QTc de départ était > 500 ms, atteints d'une insuffisance cardiaque non compensée et souffrant d'une hypertrophie ventriculaire gauche sévère n'ont pas été inclus dans les études cliniques sur les IcPSC, la PN/ ou la PVA.

Lors des études de phase III sur les IcPSC, 1% (11/929) des patients traités par VIBATIV (à raison de 10 mg/kg) et 0,5% (5/938) des patients traités par le comparateur ont eu un changement > 60 ms de l'intervalle QTc par rapport à la valeur de départ. Un patient traité par VIBATIV et deux patients traités par le comparateur ont eu un QTc supérieur à 500 ms. Environ 35% des patients atteints d'une IcPSC évalués lors des études de phase III sur les IcPSC présentaient des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (par exemple, hypokaliémie, insuffisance cardiaque congestive ou médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc).

Lors des études de phase III sur la PN/PVA, l'incidence d'un allongement > 60 ms du QTc ou d'une valeur moyenne > 500 ms a été de 8% (52 patients sur 631) dans le groupe ayant reçu VIBATIV et de 7% (48 patients sur 641) dans le groupe ayant reçu la vancomycine. De nombreux patients atteints d'une PN souffraient déjà de maladies cardiaques lors de leur admission à l'étude et/ou avaient obtenu des résultats anormaux lors de l'ECG au début de l'étude.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens de la télavancine (10 mg/kg) après une seule et après plusieurs perfusions intraveineuses de 60 minutes (10 mg/kg toutes les 24 heures) sont présentés dans le Tableau 7. La pharmacocinétique de la télavancine est linéaire après l'administration par perfusion pendant 60 minutes d'une dose unique de 5 à 12,5 mg/kg et de doses répétées de 7,5 à 15 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après la troisième dose quotidienne. Les concentrations maximales de télavancine (C_{\max}) observées à la fin de la perfusion sont suivies par une diminution rapide de la concentration (environ 50% en 4 heures, ce qui va en faveur d'une distribution rapide dans les tissus environnants). La clairance intercompartimentale médiane (Q) est de 4,93 L/h. Cette phase de distribution rapide est suivie d'une phase d'élimination lente avec une demi-vie moyenne d'environ 8,1 heures. La télavancine est principalement éliminée par les reins. La clairance plasmatique moyenne de la télavancine, qui est restée inchangée avec des administrations répétées chez des sujets en santé, a varié entre 13,1 et 13,9 mL/h/kg.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de la télavancine chez les adultes sains

Paramètre	Dose unique/10 mg/kg n = 42	Doses multiples/10 mg/kg n = 36
C_{\max} (mcg/mL)	94 ± 14	108 ± 26
C_{\min} (mcg/mL)	--	8,6 ± 2,8
ASC _{0-∞} (mcg·h/mL)	747 ± 129	--
ASC _{0-24h} (mcg·h/mL)	666 ± 107	780 ± 125
$t_{1/2}$ (h)	8,0 ± 1,5	8,1 ± 1,5
Cl (mL/h/kg)	13,9 ± 2,9	13,1 ± 2,0
TSM (h)	10,8 ± 2,1	10,2 ± 1,9
V_{ss} (mL/kg)	145 ± 23	133 ± 24

C_{\max} = concentration plasmatique maximale; C_{\min} = concentration plasmatique à l'état d'équilibre, après 24 heures; ASC = aire sous la courbe concentration-temps; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale; Cl = clairance; TSM = temps de séjour moyen; V_{ss} = volume de distribution apparent à l'état d'équilibre

Absorption

L'absorption n'est pas pertinente puisque VIBATIV est administré par voie intraveineuse.

Distribution

La télavancine se lie aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique, d'une manière indépendante de la concentration. Le taux de liaison moyen est d'environ 90% et n'est pas affecté par une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique modérée.

Les concentrations de télavancine dans les exsudats vésiculaires cutanés (EVC) étaient égales à 40% de celles contenues dans le plasma (rapport des ASC_{0-24h}) après trois doses quotidiennes de 7,5 mg/kg de télavancine administrées par perfusion pendant 60 minutes une fois par jour pendant 3 jours chez de jeunes adultes sains. Les concentrations maximales de télavancine obtenues 9,3 heures après le début de la perfusion témoignent de la grande clairance intercompartimentale avec une distribution aux tissus environnants. La C_{\max} , le T_{\max} , l'ASC, le $t_{1/2}$ et les rapports EVC/plasma sont indiqués dans le Tableau 8. Les concentrations résiduelles dans le plasma et les exsudats vésiculaires cutanés avec les rapports EVC/plasma sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de la télavancine dans le plasma et les exsudats vésiculaires cutanés le jour 3 après une administration intraveineuse à des sujets sains d'une dose de 7,5 mg/kg par perfusion de 60 minutes une fois par jour pendant 3 jours

Paramètre	Plasma*	Exsudat vésiculaire cutané* (EVC)
N	8	8
C _{max} (mcg/mL)	84,8 ± 5,3	16,0 ± 2,0
T _{max} (h)	1,0 ± 0,0	9,3 ± 2,4
ASC _{0-24h} (mcg·h/mL)	604 ± 83	241 ± 33
T _{1/2} (h)	6,26 ± 0,78	6,91 ± 0,53 ¹
Rapport de C _{max} (EVC/plasma)	0,189 ± 0,030	
Rapport de l'ASC (EVC/plasma)	0,403 ± 0,058	
% de pénétration	40,3 ± 5,8	

¹n = 5

* La CMI maximale pour de récents isolats cliniques de *Staphylococcus aureus*, y compris de souches résistantes à la méthicilline, est de 0,25 mcg/mL; la CMI₉₀ pour de telles souches de *Staphylococcus aureus* est de 0,5 mcg/mL.

Tableau 9 : Concentrations minimales de la télavancine dans le plasma et les exsudats vésiculaires cutanés (EVC) après administration intraveineuse à des sujets en santé d'une dose de 7,5 mg/kg par perfusion de 60 minutes pendant 3 jours

Paramètre	Plasma* (mcg/mL)	Exsudat vésiculaire cutané* (mcg/mL)	Rapport EVC/plasma
N	8	8	8
Jour 3, avant l'administration	4,61 ± 1,17	3,55 ± 0,95	0,787 ± 0,176
Jour 3, 24 heures après le début de la 3 ^e perfusion	4,92 ± 1,58	3,90 ± 1,24	0,816 ± 0,182

* La CMI maximale pour de récents isolats cliniques de *S. aureus*, y compris de souches résistantes à la méthicilline, est de 0,25 mcg/mL et la CMI₉₀ pour de telles souches de *Staphylococcus aureus* est de 0,5 mcg/mL.

(Valeurs présentées sous forme de moyenne □ ÉT)

Les concentrations de télavancine dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) pulmonaire et les macrophages alvéolaires (MA) ont été mesurées après prélèvement de liquide lors d'un lavage broncho-alvéolaire effectué à différents temps après l'administration de 10 mg/kg de télavancine une fois par jour pendant 3 jours à des adultes sains. Les concentrations de télavancine dans le LRE et les MA ont dépassé la CMI₉₀ dans le cas du *S. aureus* (0,5 mcg/mL) pendant au moins 24 heures après l'administration. La plus forte concentration de télavancine dans le LRE a été observée après 8 heures (~3,7 mcg/mL); la moyenne des concentrations étant 1,8 mcg/mL après 12 heures et ~1 mcg/mL après 24 heures. À tous les temps d'évaluation, les concentrations de télavancine étaient sensiblement plus élevées dans les MA que dans le LRE et le rapport de la concentration du médicament dans les MA sur celle du plasma a augmenté dans les 12 à 24 heures qui ont suivi l'administration. Les concentrations dans le plasma, les MA, le LRE et les rapports MA/plasma et LRE/plasma sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Concentration de télavancine dans le plasma, les macrophages alvéolaires (MA) et le liquide du revêtement épithélial (LRE) après une administration intraveineuse à des sujets sains à raison de 10 mg/kg par perfusion de 60 minutes une fois par jour pendant 3 jours (par temps de mesure de chaque bronchoscopie)

Temps de mesure (h)	N	Concentration de télavancine (mcg/mL)*			Rapport	
		Plasma	MA	LRE	MA/plasma	LRE/plasma
4	5	56,0 ± 4,5	21,0 ± 16,6	2,75 ± 0,61	0,360 ± 0,261	0,050 ± 0,014
8	5	38,6 ± 7,5	19,0 ± 16,8	3,73 ± 1,28	0,490 ± 0,442	0,098 ± 0,035
12	5	22,9 ± 4,8	45,0 ± 22,4	1,77 ± 0,45	1,93 ± 0,73	0,082 ± 0,036
24	5	7,3 ± 2,01	42,0 ± 31,4	0,89 ± 1,03	6,67 ± 5,34	0,121 ± 0,135

* La CMI₉₀ pour de récents isolats cliniques de *S. aureus*, y compris des souches résistantes à la méthicilline, est de 0,5 mcg/mL.

L'effet de l'administration répétée de télavancine sur l'accumulation dans les tissus a été évalué chez des rats femelles après une administration par voie intraveineuse de 100 mg/kg/jour. Les concentrations de télavancine dans les tissus du foie et des reins ont augmenté avec le nombre de doses administrées et n'ont pas atteint l'état d'équilibre après 14 doses. La demi-vie estimée de la télavancine dans les tissus du foie et des reins a été respectivement de 10,5 jours et de 14 jours. Il a été estimé que de 50 à 70 jours d'administration répétée seraient nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre dans le foie et les reins.

Lors d'une étude du bilan massique chez l'humain, certaines données ont montré que l'administration quotidienne de télavancine pendant une période de 14 jours peut entraîner une certaine accumulation sur la base d'une demi-vie terminale de la ¹⁴C-télavancine observée de 96,2 heures.

Métabolisme

La télavancine est peu métabolisée. Aucun métabolite de la télavancine n'a été détecté *in vitro* dans des microsomes de foie humain, des coupes de foie, des hépatocytes et la fraction S9 des reins. Aucun des isoformes recombinants suivants du cytochrome P450 (CYP) n'a métabolisé la télavancine : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 4A11. La clairance de la télavancine ne devrait pas être affectée par des inhibiteurs de ces enzymes.

Lors d'une étude du bilan massique de sujets de sexe masculin utilisant de la télavancine radiomarquée, trois métabolites hydroxylés ont été identifiés, le principal métabolite représentant < 10% de la radioactivité dans l'urine et < 2%, dans le plasma. La voie métabolique de la télavancine n'a pas été identifiée.

Excrétion

Chez l'humain, l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination de la télavancine. Après une perfusion de télavancine radiomarquée (10 mg/kg pendant 60 min) chez de jeunes adultes sains, environ 76% de la dose administrée a été récupérée dans l'urine et moins de 1% de la dose a été récupérée dans les selles (recueillies pendant une période allant jusqu'à 9 jours), sur la base de la radioactivité totale. La télavancine est principalement excrétée sous forme inchangée, représentant environ 82% de la quantité totale récupérée dans l'urine sur une période de 48 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans)

La pharmacocinétique de la télavancine n'a pas été établie chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans)

L'âge seul n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la télavancine d'après une analyse pharmacocinétique de population et une analyse composite des études de phase I. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Sexe

Selon une analyse pharmacocinétique de population et des études de phase I, le sexe seul n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la télavancine. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

Race

La pharmacocinétique de la télavancine en fonction de la race n'a pas été établie.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la télavancine n'a pas été modifiée de façon cliniquement significative chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 8, classe B sur l'échelle de Child-Pugh) comparativement aux sujets en santé appariés selon le sexe, l'âge et le poids après une dose de 10 mg/kg administrée par perfusion pendant 60 minutes. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B sur l'échelle de Child-Pugh). La pharmacocinétique de la télavancine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C sur l'échelle de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Lors d'une étude menée auprès de 27 sujets présentant des degrés de fonction rénale divers et ayant reçu une dose unique de 7,5 mg/kg de télavancine par perfusion pendant 60 minutes, une diminution de la clairance plasmatique de la télavancine et une augmentation de l'exposition systémique ont été observées à mesure que la fonction rénale diminuait (Tableau 11).

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min), la clairance de la télavancine a diminué d'environ 21% et l'ASC_{0-∞} a augmenté d'environ 30%. Chez les sujets dont la clairance de la créatinine était < 30 mL/min, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale en hémodialyse, la clairance de la télavancine a diminué d'environ 50% et la valeur de l'ASC_{0-∞} a presque doublé. La télavancine n'a pas été éliminée par hémodialyse à un degré cliniquement significatif. Les effets de la dialyse péritonéale n'ont pas fait l'objet d'études.

La clairance de la créatinine a été estimée à partir de la créatinine sérique à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault :

$$\text{ClCr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times [\text{poids corporel idéal (kg)}] * \{x 0,85 \text{ pour les patientes de sexe féminin}\}}{[72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}]}$$

* Tenir compte du poids corporel réel s'il est inférieur au poids corporel idéal (PCI); PCI (homme) = 50 kg + 0,9 kg/cm; taille de 152 cm et plus, PCI (femme) = 45,5 kg + 0,9 kg/cm; taille de 152 cm et plus

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de la télavancine (moyenne ± ÉT) chez des sujets ayant des degrés de fonction rénale divers et ayant reçu une dose unique de 7,5 mg/kg de télavancine par perfusion pendant 60 minutes

Paramètre	Degré d'insuffisance rénale				
	Normal n = 6	Léger n = 6	Modéré n = 6	Grave n = 4	IRT ^a n = 6
ClCr (mL/min) ^b	93,8 ± 10,8	64,1 ± 9,7	40,3 ± 7,0	21,0 ± 6,3	10,4 ± 4,3
C _{max} (mcg/mL)	70,6 ± 11,2	65,9 ± 2,7	65,8 ± 12,1	71,8 ± 7,1	52,1 ± 10,1
T _{max} (h)	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
ASC _{0-48t} (mcg·h/mL)	554 ± 92	608 ± 81	683 ± 169	1060 ± 70	898 ± 264
ASC _{0-∞} (mcg·h/mL)	560 ± 93	633 ± 101	721 ± 200	1220 ± 120	1010 ± 341
% d'augmentation de l'ASC _{0-∞} par rapport à la normale	0	13 ± 18	29 ± 36	118 ± 21	79 ± 61
t _{1/2} (h)	6,9 ± 0,6	9,6 ± 2,9	10,6 ± 2,4	14,5 ± 1,3	11,8 ± 2,8
CL (mL/h/kg)	14 ± 2	12 ± 2	11 ± 3	6 ± 1	8 ± 3
V _{ss} (mL/kg)	131 ± 16	157 ± 19	156 ± 24	136 ± 10	157 ± 27

^a IRT = insuffisance rénale terminale maintenue par hémodialyse; la dose a été administrée un jour de dialyse

^b Clairance de la créatinine moyenne au début de l'étude

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Stabilité et recommandations d'entreposage

VIBATIV doit être conservé réfrigéré à une température de 2 à 8 °C dans son emballage d'origine.

Entreposage du concentré de produit reconstitué et du produit dilué

Des études ont montré que la solution reconstituée reste stable dans le flacon jusqu'à 12 heures à température ambiante (25 °C) ou jusqu'à 7 jours si elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C. La solution diluée (pour administration) reste également stable dans une poche de perfusion pendant 12 heures à température ambiante (25 °C) ou pendant 7 jours si elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C. Toutefois, le temps passé dans le flacon additionné au temps passé dans la poche de perfusion ne doit pas excéder 12 heures à température ambiante (25 °C) et 7 jours sous réfrigération (2 à 8 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VIBATIV est offert en flacons de verre de 250 mg ou de 750 mg.

VIBATIV est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche à rose pâle contenant du chlorhydrate de télavancine (équivalant à 250 mg ou à 750 mg de télavancine sous forme de base libre). Les ingrédients inactifs sont l'hydroxypropylbétadex (hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine) (2 500 mg par 250 mg de télavancine ou 7 500 mg par 750 mg de télavancine), le mannitol (312,5 mg par 250 mg de télavancine ou 937,5 mg par 750 mg de télavancine) ainsi que des quantités minimales d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH.

La solution de VIBATIV reconstituée est une solution claire, incolore ou rose pâle dont le pH est de 4,5 (4,0 à 5,0). VIBATIV ne contient aucun agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun :	Chlorhydrate de télavancine
Nom chimique :	chlorhydrate de vancomycine N3''-[2-(décylamino) éthyl]-29 – [[[(phosphonométhyl) amino]méthyl]
Formule moléculaire :	$C_{80}H_{106}Cl_2N_{11}O_{27}P \cdot x HCl$ (où $x = 1$ à 3)
Masse moléculaire :	1 755,63 (base libre), 1 792,10 à 1 865,02 (sel)
Formule développée :	

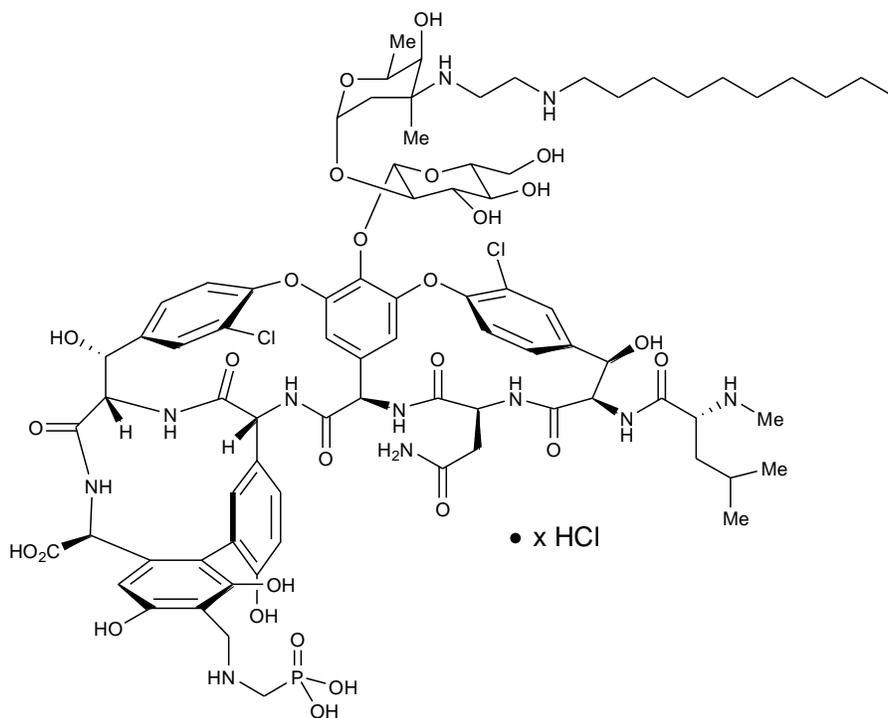


Figure 1 : Formule développée du chlorhydrate de télavancine

Propriétés physicochimiques

- Description : Le chlorhydrate de télavancine est un produit amorphe, confirmé par diffraction des rayons X sur poudre. Aucune forme cristalline n'a été observée.
- Solubilité : Il est peu soluble dans l'eau stérile pour injection (pH 2) et le diméthylsulfoxyde (DMSO), légèrement soluble dans l'eau stérile pour injection (pH 4), l'alcool méthylique et le propylène glycol et très peu soluble dans l'alcool éthylique absolu, le polyéthylène glycol 300 et l'acétonitrile.

ESSAIS CLINIQUES

VIBATIV n'a **pas** fait l'objet d'études chez les patients atteints d'un ulcère diabétique du pied, d'un ulcère ou de plaie ischémique, de fasciite nécrosante, de gangrène gazeuse, de brûlures sur plus de 20% de la surface corporelle ou de brûlures du troisième degré ou profondes, chez les patients portant une prothèse ou chez les patients atteints d'ostéomyélite, d'endocardite, de médiastinite ou d'une autre infection profonde des tissus (autres que les infections de la peau et les structures cutanées).

Infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC)

Aspects démographiques de l'étude et conception de l'essai

Des patients adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC) documentées sur le plan clinique ont participé à deux grandes études multicentriques randomisées et à double insu (ATLAS 1 et ATLAS 2). Le protocole des deux études était le même et il est présenté dans les tableaux 12 et 13.

Tableau 12 : Études cliniques de phase III sur les IcPSC – Résumé des données démographiques et organisation de l'essai

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% féminin/masculin)
ATLAS 1	Étude randomisée, à double insu et avec contrôle actif comparant VIBATIV et la vancomycine dans le traitement des IcPSC	Groupe VIBATIV : 10 mg/kg/jour, IV (7 à 14 jours)	VIBATIV : (426)	VIBATIV : 49 ans (18 à 96)	VIBATIV : 46%/54%
		Groupe vancomycine : 1 g/12 heures, IV (7 à 14 jours)	Vancomycine : (429)	Vancomycine : 48 ans (17 à 90)	Vancomycine : 42%/58%
ATLAS 2	randomisée, à double insu et avec contrôle actif comparant VIBATIV et la vancomycine dans le traitement des IcPSC	Groupe VIBATIV : 10 mg/kg/jour, IV (7 à 14 jours)	VIBATIV : (502)	VIBATIV : 49 ans (18 à 95)	VIBATIV : 43%/57%
		Groupe vancomycine : 1 g/12 heures, IV (7 à 14 jours)	Vancomycine : (510)	Vancomycine : 50 ans (18 à 91)	Vancomycine : 39%/61%

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques des patients au début de l'étude lors des essais ATLAS 1 et ATLAS 2 regroupés – Population AT (all-treated, ou population entière traitée)

Caractéristiques au début de l'étude	VIBATIV N = 928 (%)	Vancomycine N = 939 (%)
Poids moyen	86,7 kg	85,3 kg
Obésité (IMC > 30) (%)	38%	39%
Fonction rénale		
ClCr entre 30 et 50 mL/min	8%	9%
ClCr < 30 mL/min	4%	3%
Sujets diabétiques	25%	25%
Race		
Blanche	78%	77%

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques des patients au début de l'étude lors des essais ATLAS 1 et ATLAS 2 regroupés – Population AT (all-treated, ou population entière traitée)

Caractéristiques au début de l'étude	VIBATIV N = 928 (%)	Vancomycine N = 939 (%)
Noire	14%	14%
Asiatique	5%	6%
Diagnostic primaire		
Abcès majeur	42%	43%
Cellulite profonde/étendue	36%	38%
Infection d'une plaie	16%	13%
Ulcère infecté	5%	5%
Brûlure infectée (moins de 20% de la SC)	2%	< 1%

Résultats de l'étude

Le Tableau 14 fournit les taux de guérison clinique obtenus lors des études ATLAS 1 et ATLAS 2 pour la population TA (population entière traitée) et la population cliniquement évaluable (CE).

Tableau 14 : Guérison clinique lors du test de confirmation de la guérison dans les populations TA et CE

Population de patients	ATLAS 1			ATLAS 2		
	VIBATIV % (n/N)	Vancomycine % (n/N)	Différence (IC à 95%)	VIBATIV % (n/N)	Vancomycine % (n/N)	Différence (IC à 95%)
Population AT	75,8% (323/426)	74,8% (321/429)	1,0 (-4,8, 6,8)	77,1% (387/502)	73,7% (376/510)	3,4 (-1,9 à 8,7)
Population CE	87,9% (304/346)	86,5% (302/349)	1,3 (-3,6 à 6,3)	88,7% (354/399)	87,6% (346/395)	1,1 (-3,4 à 5,6)

Le Tableau 15 énumère les principaux critères d'évaluation de l'efficacité prédéterminés pour l'ensemble des populations d'ATLAS 1 et d'ATLAS 2.

Tableau 15 : Vue d'ensemble des réponses thérapeutiques cliniques, microbiologiques et globales obtenues dans les deux études ATLAS 1 et ATLAS 2 combinées

	VIBATIV	Vancomycine
Guérison clinique chez les patients CE	88,3% (658/745)	87,1% (648/744)
	IC à 95% (-2,1% à 4,6%)	
Réponse thérapeutique globale chez les patients ME	88,6% (467/527)	86,2% (462/536)
	IC à 95% (-1,6% à 6,4%)	
Guérison clinique chez les patients ME infectés par un SARM	90,6% (252/278)	86,4% (260/301)
	IC à 95% (-1,1% à 9,3%)	
Éradication microbiologique chez les patients ME infectés par un SARM	89,9% (250/278)	85,4% (257/301)
	IC à 95% (-0,9% à 9,8%)	
Réponse thérapeutique globale chez les patients ME infectés par un SARM	89,9% (250/278)	84,7% (255/301)
	IC à 95% (-0,3% à 10,5%)	
Éradication microbiologique chez les patients ME infectés par un SASM	89,0% (161/181)	87,5% (154/176)
	IC à 95% (-5,3% à 8,1%)	
Réponse thérapeutique globale chez les patients ME infectés par un SASM	87,8% (159/181)	85,8% (151/176)
	IC à 95% (-5,0% à 9,1%)	

Le Tableau 16 présente les taux de guérison par agent pathogène dans la population ME.

Tableau 16 : Taux de guérison clinique au test de confirmation de guérison pour les agents pathogènes les plus courants dans les études ATLAS 1 et ATLAS 2 – population ME

Agent pathogène	VIBATIV% (n/N)	Vancomycine% (n/N)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Tous)	89,9% (410/456)	86,9% (411/473)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	90,6% (252/278)	86,4% (260/301)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	88,4% (160/181)	87,5% (154/176)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	91,3% (21/23)	92,0% (23/25)
<i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine)	92,6% (25/27)	82,4% (28/34)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	78,9% (15/19)	89,5% (17/19)
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	100,0% (11/11)	100,0% (8/8)

Pneumonies bactériennes nosocomiales et pneumonies bactériennes sous ventilation assistée (PN/PVA)

Aspects démographiques de l'étude et conception de l'essai

Des patients adultes atteints d'une pneumonie nosocomiale ou d'une pneumonie sous ventilation assistée ont participé à deux essais multinationaux, multicentriques, à double insu, randomisés et en groupes parallèles organisés de façon identique (ATTAIN 1 et ATTAIN 2) qui visaient à comparer VIBATIV (10 mg/kg IV toutes les 24 heures) à la vancomycine (1 g IV toutes les 12 heures) administrés pendant 7 à 21 jours. La posologie de la vancomycine pouvait être ajustée en fonction du poids corporel ou de la fonction rénale, conformément aux directives locales. Si une infection par des organismes à Gram négatif ou des microorganismes anaérobies était soupçonnée, les patients pouvaient recevoir en concomitance, respectivement de l'aztréonam ou du métronidazole. Si une résistance à l'aztréonam était connue ou soupçonnée, l'ajout de l'association pipéracilline/tazobactam était aussi autorisé pour une protection contre les organismes à Gram négatif. Des patients atteints d'infections connues ou soupçonnées attribuables à des SARMS ont participé à ces études.

Chez les patients ayant participé aux deux essais, 64% étaient des hommes et 70% étaient de race blanche. L'âge moyen était de 63 ans. Au début de l'étude, plus de 50% des patients était admis à l'unité des soins intensifs, environ 23% d'entre eux souffraient d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, environ 29% d'entre eux souffraient d'une pneumonie sous ventilation assistée et environ 6% d'entre eux souffraient d'une bactériémie. Au début de l'étude, les caractéristiques démographiques étaient généralement bien équilibrées d'un groupe de traitement à l'autre (ATTAIN 1 et ATTAIN 2), mais avec des différences en ce qui concerne les antécédents de diabète sucré, soit 31% dans ATTAIN 1 et 21% dans ATTAIN 2, et le degré d'insuffisance rénale (ClCr \leq 50 mL/min), soit 36% dans ATTAIN 1 et 27% dans ATTAIN 2). Les données démographiques et l'organisation de l'essai sont présentées dans les tableaux 17 et 18.

Tableau 17 : Études cliniques de phase III sur la PN ou la PVA – Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai – Population AT

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% féminin/masculin)
ATTAIN 1	Étude randomisée, à double insu, avec comparateur actif visant à comparer VIBATIV et la vancomycine dans le traitement des PN ou des PVA causées par des agents pathogènes à Gram positif, avec attention particulière aux infections attribuables à un SARM	Groupe VIBATIV : 10 mg/kg/jour, IV (7 à 21 jours) Groupe vancomycine : 1 g/12 heures, IV (7 à 21 jours)	VIBATIV : (372) Vancomycine : (374)	VIBATIV : 63 ans (44 à 82) Vancomycine : 64 ans (47 à 81)	VIBATIV : 37%/63% Vancomycine : 43%/57%
ATTAIN 2	Étude randomisée, à double insu, avec comparateur actif visant à comparer VIBATIV et la vancomycine dans le traitement des PN ou des PVA causées par des agents pathogènes à Gram positif, avec attention particulière aux infections attribuables à un SARM	Groupe VIBATIV : 10 mg/kg/jour, IV (7 à 21 jours) Groupe vancomycine : 1 g/12 heures, IV (7 à 21 jours)	VIBATIV : (377) Vancomycine : (380)	VIBATIV : 61 ans (43 à 79) Vancomycine : 62 ans (44 à 81)	VIBATIV : 33%/67% Vancomycine : 33%/67%

Tableau 18 : Vue d'ensemble des caractéristiques des patients au début des études ATTAIN 1 et ATTAIN 2 – Population AT

Caractéristiques au début de l'étude	VIBATIV N = 749 (%)	Vancomycine N = 754 (%)
Poids moyen	72 kg	71 kg
Obésité (IMC > 30 kg/m ²) (%)	17%	17%
État des reins au début de l'étude		
ClCr ≤ 50 mL/min	34%	33%
Insuffisance rénale aiguë	10%	8%
Hémodialyse	2%	2%
Sujets diabétiques	27%	25%
Race		
Blanche	69%	70%
Noire	3%	3%
Asiatique	23%	24%
Patients en soins intensifs au début de l'étude	58%	58%
Type de pneumonie		
PVA	29%	28%
PVA tardive (≥ 4 jours de ventilation assistée au diagnostic)	25%	23%
PaO ₂ /FiO ₂ (Moyenne ± ÉT)	254 ± 142,4	244 ± 125,3
AUTRE QU'UNE PVA	71%	72%

Résultats de l'étude

Selon le protocole, l'analyse de l'efficacité primaire prévoyait l'évaluation de la non-infériorité clinique de VIBATIV par rapport à la vancomycine, selon la réponse clinique obtenue lors du test de confirmation de la guérison (7 à 14 jours après la dernière dose du médicament à l'étude), avec une marge de non-infériorité déterminée de façon prospective (la « Δ ») de 20% et une marge de non-infériorité post-hoc de 14%. La réponse clinique a été établie en tenant compte de la disparition des signes et symptômes, de l'absence de tout autre traitement antibactérien pour une PN ou une PVA après la fin du traitement et de l'amélioration ou de l'absence de progression de la maladie par rapport aux données radiographiques d'avant-traitement. Dans cette analyse, les populations CE et AT ont été considérées conjointement primaires.

Les études ATTAÏN 1 et ATTAÏN 2 ont démontré que VIBATIV administré par voie intraveineuse, à raison de 10 mg/kg toutes les 24 heures pendant 7 à 21 jours, était non inférieur à la vancomycine pour le traitement des patients atteints de PN ou de PVA causées par des souches sensibles d'agents pathogènes à Gram positif (Tableau 19).

Tableau 19 : Taux de guérison clinique lors des études ATTAÏN 1 et ATTAÏN 2 – populations AT et CE

	ATTAÏN 1		ATTAÏN 2	
	VIBATIV	Vancomycine	VIBATIV	Vancomycine
AT ^a	57,5% (214/372)	59,1% (221/374)	60,2% (227/377)	60,0% (228/380)
Différence (IC à 95%)	-1,6% (-8,6% à 5,5%)		0,2% (-6,8% à 7,2%)	
CE ^b	83,7% (118/141)	80,2% (138/172)	81,3% (139/171)	81,2% (138/170)
Différence (IC à 95%)	3,5% (-5,1% à 12,0%)		0,1% (-8,2% à 8,4%)	

^aPopulation AT (all-treated patients, ou population entière traitée) : Patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

^bPopulation CE (cliniquement évaluable) : Patients étant cliniquement évaluables

Le taux de mortalité toutes causes confondues a également été évalué en tant que critère d'évaluation secondaire prédéterminé du protocole, car des données antérieures confirment l'existence d'un effet lié au traitement en ce qui concerne ce critère d'évaluation. Le Tableau 20 présente l'ensemble des résultats relatifs au taux de mortalité toutes causes confondues après 28 jours dans le groupe de patients infectés par au moins un pathogène respiratoire à Gram positif au début de l'étude. Ce groupe de patients inclut ceux qui étaient atteints d'une infection mixte par des organismes à Gram négatif et à Gram positif.

Tableau 20 : Taux de mortalité toutes causes confondues au jour 28 chez les patients infectés par au moins un agent pathogène à Gram positif au début de l'étude

		ATTAÏN 1		ATTAÏN 2	
		VIBATIV	Vancomycine	VIBATIV	Vancomycine
Tous les patients	Taux de mortalité ^a	28,7% N = 187	24,3% N = 180	24,3% N = 224	22,3% N = 206
	Différence (IC à 95%)	4,4% (-4,7% à 13,5%)		2,0% (-6,1% à 10%)	

^aLes taux de mortalité ont été calculés à l'aide des estimations de Kaplan-Meier le jour 28 de chaque étude. La durée de survie n'était pas connue dans le cas de 84 patients (5,6%) jusqu'à 28 jours après le début de l'administration du médicament à l'étude et

ces cas ont été considérés comme censurés le dernier jour où le patient était connu comme vivant. Trente-cinq de ces patients ont été traités par VIBATIV et 45 d'entre eux ont été traités par la vancomycine.

Le taux de mortalité toutes causes confondues chez les patients déjà atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ mL/min}$) était de 39% dans le groupe ayant reçu VIBATIV et de 30% dans le groupe ayant reçu la vancomycine. Le taux de mortalité toutes causes confondues chez les patients n'étant pas déjà atteints d'une insuffisance rénale grave ($\text{ClCr} > 50 \text{ mL/min}$) était de 17% dans le groupe ayant reçu VIBATIV et de 18% dans le groupe ayant reçu la vancomycine. **Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min), l'utilisation de VIBATIV ne doit être envisagée que si les avantages anticipés pour le patient l'emportent sur le risque potentiel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale).**

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la télavancine a été évaluée chez la souris, le rat, le chien et le singe. La pharmacocinétique d'une dose unique de télavancine administrée par voie intraveineuse (10 mg/kg) chez la souris, le rat, le chien et le singe a été caractérisée par une clairance (Cl) respective de 0,101; 0,051; 0,065 et 0,058 L/h/kg. Les Vd_{ss} apparentes pour ces mêmes espèces étaient respectivement de 0,15; 0,10; 0,14 et 0,17 L/kg, tandis que les valeurs $t_{1/2}$ d'élimination étaient respectivement de 1,2; 1,3; 1,4 et 2,3 heures. Chez la souris et le rat, les expositions ont augmenté de façon linéaire avec la dose, pour des doses allant de 1,0 à 25 mg/kg. Chez le chien, une augmentation linéaire de l'exposition systémique a également été observée pour des doses allant de 12,5 à 50 mg/kg. Chez le rat, la clairance a diminué à mesure que la dose augmentait. L'administration de télavancine par voie intraveineuse répétée chaque jour à des rats et à des chiens pendant 13 semaines a résulté en une augmentation de 1,47 à 1,16 fois les valeurs de l'ASC par rapport à celles obtenues avec une dose unique. Aucune différence en matière de pharmacocinétique n'a été observée selon le sexe.

L'effet de l'administration répétée de télavancine sur l'accumulation dans les tissus a été évalué chez des rats femelles suivant l'administration par voie intraveineuse de 100 mg/kg/jour (voir Tableau 21). Les concentrations de télavancine dans les tissus du foie et des reins ont augmenté avec le nombre de doses administrées et n'ont pas atteint l'état d'équilibre après 14 doses. La demi-vie estimée de la télavancine dans les tissus du foie et des reins a été respectivement de 10,5 jours et 14 jours. Il a été estimé que de 50 à 70 jours d'administration répétée seraient nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre dans le foie et les reins. Par conséquent, la rétention de la télavancine dans les tissus pourrait donner lieu à des expositions systémiques supérieures après des administrations répétées à long terme chez le rat. Le Tableau 22 indique la distribution tissulaire de la radioactivité dérivée de la télavancine marquée au ^{14}C évaluée chez le rat et le chien.

Tableau 21 : Concentration tissulaire dans le foie et les reins après des doses répétées de VIBATIV à raison de 100 mg/kg chez des rats femelles

Jour de l'administration	Concentration (mcg/g)	
	Foie	Rein
Tissu		
Jour 1	166 ± 24	265 ± 52
Jour 3	531 ± 50	524 ± 83
Jour 7	864 ± 154	837 ± 101
Jour 10	1048 ± 159	969 ± 126
Jour 14	1548 ± 324	1303 ± 184
Récupération		
Jour 21	1193 ± 107	920 ± 149
Jour 28	616 ± 295	661 ± 107

Tableau 22 : Concentration tissulaire de la radioactivité totale 24 heures après une administration intraveineuse de télavancine marquée au ¹⁴C à des animaux mâles ayant reçu une dose de 25 mg/kg

	Distribution dans les tissus – Rat	Distribution dans les tissus – Chien
Cerveau	0,17	0,18
LCR	0,01	0,036
Yeux	1,01	0,40
Fèces	42,83	19,9
Cœur	1,72	2,09
Rein	66,38	33,7
Gros intestin	4,76	4,94
Foie	45,58	39,5
Poumon	5,14	7,15
Moelle	14,81	0,10
Ganglions lymphatiques mésentériques	11,10	15,5
Muscle	1,06	0,79
Pancréas	2,51	2,82
Plasma	0,76	1,72
Prostate	4,07	2,85
Peau	4,48	1,68
Petit intestin	6,34	6,91
Rate	19,93	16,1
Estomac	3,98	2,99
Testicules	2,13	1,52
Thymus	7,67	7,77
Thyroïde	5,17	3,81
Urine	293,8	359
Graisse blanche	0,32	0,99

Les données exprimées en équivalent-mcg de télavancine par gramme.

La liaison aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) variait respectivement de 93,8 à 96,2%, de 93,4 à 95,6% et de 91,5 à 94,3% chez la souris, le rat et le chien, avec des concentrations de télavancine allant de 0,1 à 100 mcg/mL.

Le métabolisme de la télavancine administrée par voie IV a été évalué chez le rat et le chien. Chez le rat, la quantité de ³H récupérée dans l'urine a varié de 61,2 à 80,4% de la dose injectée, avec

seulement 3,5 à 16,2% du ³H de l'urine associés aux métabolites de la télavancine. Chez le chien, de 83,1 à 86,9% du radio-isotope injecté a été récupérée dans l'urine, moins de la moitié de la radioactivité étant associée aux métabolites de la télavancine. Le métabolisme de la télavancine n'a pas été caractérisé chez la souris ou le singe.

Pharmacodynamique

En général, la télavancine administrée par perfusion IV n'a pas eu d'effet pharmacologique indésirable sur les systèmes nerveux central, cardiovasculaire ou respiratoire. La télavancine a été associée à des effets immunomodulateurs légers et réversibles qui ont été généralement jugés comme n'étant pas significatifs sur le plan clinique, mais elle a eu des effets réversibles sur le système reproducteur masculin. Les résultats de ces études concordaient avec ceux des études plus poussées d'innocuité pharmacologique et de toxicologie sur la télavancine.

Systèmes nerveux central et respiratoire

Des rats ont reçu un seul bolus IV de télavancine à des doses de 0; 12,5; 25 ou 50 mg/kg; le test d'observation d'Irwin a été effectué 5, 15, 30, 60 et 120 minutes après l'administration du bolus. Aucune observation neurocomportementale n'a été notée à toutes les doses testées. La pharmacologie de l'innocuité de la télavancine sur la respiration a été évaluée chez des chiens anesthésiés ayant reçu des doses de 25 ou 50 mg/kg de télavancine. La télavancine n'a eu aucun effet sur le débit inspiratoire de pointe (DIP), le débit expiratoire de pointe (DEP), le débit-volume, le volume ou la fréquence respiratoire. Aux doses administrées, la télavancine n'a pas eu d'effets toxiques significatifs sur le SNC ou le système respiratoire du rat ou du chien.

Système cardiovasculaire

Les effets de l'administration intraveineuse de la télavancine sur le système cardiovasculaire ont été évalués chez le chien. Les chiens ont été anesthésiés, équipés d'instruments et stabilisés pendant 30 minutes avant que la télavancine ne soit perfusée pendant 2 heures à des doses de 25 ou 50 mg/kg. La tension artérielle (systolique, diastolique et moyenne), la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme (ECG), le débit sanguin fémoral et la dP/dt ventriculaire gauche ont été mesurés 10 et 20 minutes avant l'administration (valeurs de départ) puis 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180 et 210 minutes après l'administration. Il n'y a eu aucun effet sur l'ECG attribuable à la télavancine, y compris sur l'intervalle QT, à toutes les doses utilisées. De même, à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg, la télavancine n'a eu aucun effet sur la tension artérielle, la dP/dt du ventricule gauche ou le débit sanguin de l'artère fémorale. Chez des chiens conscients évalués par télémetrie, l'administration de la télavancine à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour pendant quatre jours consécutifs n'a entraîné aucun effet associé au traitement sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle (systolique, diastolique ou moyenne) ou les paramètres de l'ECG (intervalles RR, PR, QRS, QT ou QTc).

Autres appareils et systèmes

L'effet de la télavancine sur le système immunitaire a été évalué chez le rat. Des rats ont reçu de la télavancine par perfusion intraveineuse (12,5 à 100 mg/kg, IV) pendant 30 minutes par jour pendant 6 semaines. Des modifications minimales à légères et réversibles des paramètres du système immunitaire ont été observées avec les doses de 50 et de 100 mg/kg/jour, y compris une augmentation du nombre total de lymphocytes sans qu'il y ait de changement dans les populations de lymphocytes. De légers effets réversibles sur la réponse aux antigènes dépendante des lymphocytes T ont également été observés. La télavancine (50 ou 100 mg/kg/jour) a également augmenté le taux de phagocytose par les macrophages, mais elle a diminué le métabolisme

oxydatif des macrophages. Ces données indiquent que la télavancine a été associée à des effets immunomodulateurs légers et réversibles *in vivo* qui n'étaient probablement pas pertinents sur le plan clinique.

L'effet de la télavancine sur le système reproducteur mâle a été évalué chez le rat. Des rats mâles ont reçu de la télavancine à raison de 12,5 à 100 mg/kg/jour pendant 6 semaines. L'administration de télavancine à des doses de 50 ou de 100 mg/kg/jour a provoqué le détachement des cellules germinales testiculaires dans l'épididyme, une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité ainsi qu'une augmentation de la fréquence des spermatozoïdes à morphologie anormale. Tous ces effets étaient réversibles.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la télavancine est linéaire et reste inchangée au cours du temps après l'administration d'une dose unique de 1 à 15 mg/kg et de doses multiples de 7,5 à 15 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après la troisième dose quotidienne. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique significative de la télavancine après l'administration de doses multiples; les concentrations plasmatiques sont comparables après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

La télavancine est peu métabolisée; l'élimination du médicament inchangé se faisant principalement par l'urine. Aucun métabolite de la télavancine n'a été détecté lors d'études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains, des coupes de foie, des hépatocytes, la fraction S9 des reins et des incubations avec l'un ou l'autre des isoformes recombinants suivants : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 4A11. La clairance de la télavancine ne devrait pas être modifiée par les inhibiteurs de l'un ou l'autre de ces enzymes. Le métabolite principal de la télavancine est son métabolite hydroxylé, l'AMI-11352, qui est 10 fois moins actif microbiologiquement que la télavancine. Dans le plasma des patients dont la fonction rénale est normale, l'ASC de l'AMI-11352 équivaut à 1 à 3% de l'ASC de la télavancine. Environ 5% de la dose est récupérée dans l'urine sous forme d'AMI-11352. La voie métabolique menant à la formation d'AMI-11352 et de deux autres métabolites hydroxylés moins importants est inconnue. Après des doses uniques de télavancine, les concentrations plasmatiques d'AMI-11352 augmentent lentement, atteignant un pic entre 10 et 20 heures après l'administration de télavancine, et présentent une vitesse d'élimination apparemment très lente, en dépit d'une clairance rénale plus rapide que celle de la télavancine. Une impureté associée au processus, l'AMI-999, se trouve également en petite quantité (ASC égale à 1,5% ou moins de l'ASC de la télavancine) dans le plasma et l'urine, et est rapidement éliminée du plasma.

La télavancine est principalement excrétée par le rein, environ 70 à 80% de la dose étant excrétée dans l'urine. Dans l'étude sur la télavancine marquée au ¹⁴C, la télavancine intacte représentait environ 82% de la quantité totale récupérée dans l'urine de 0 à 48 heures après l'administration. La clairance rénale de la télavancine équivaut approximativement à 75% de la clairance plasmatique.

La télavancine se lie aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique, d'une manière indépendante de la concentration. Le taux de liaison moyen est d'environ 90% et n'est pas affecté par une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique modérée.

L'âge et le sexe ne modifient pas la pharmacocinétique de la télavancine à un degré cliniquement pertinent. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge ou du sexe. La pharmacocinétique de la télavancine n'est pas modifiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe A ou B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de la télavancine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La télavancine n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de la télavancine étaient élevées à cause de la clairance réduite de la télavancine. L'excrétion rénale étant la principale voie d'élimination, un ajustement de la posologie selon les ASC et les $t_{1/2}$ relatifs est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (CICr ≤ 50 mL/min). La télavancine n'est pas éliminée du plasma de façon significative par hémodialyse intermittente. La télavancine n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients sous dialyse péritonéale (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

Des études *in vitro* utilisant des microsomes humains ont montré que la télavancine inhibe le CYP3A4 jusqu'à un certain degré, y compris la 1'-hydroxylation du midazolam à 14 mcM, une concentration approchant les concentrations de télavancine libre à la C_{max} . Dans les microsomes de foie humain, les isoformes CYP 1A2, 2C9, 2C19 et 2D6 ont été inhibés à des concentrations encore plus élevées que le CYP 3A4/5. Dans une étude clinique, des doses répétées de télavancine n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du midazolam; par conséquent, aucun effet sur d'autres CYP n'est attendu. Une autre étude a évalué les interactions potentielles avec l'aztréonam et l'association pipéracilline/tazobactam, qui sont également excrétés par les reins. L'élimination de la télavancine et de l'aztréonam ou de la télavancine et de l'association pipéracilline/tazobactam n'a pas été modifiée dans l'une ou l'autre des paires de traitements.

MICROBIOLOGIE

La télavancine exerce une activité *in vitro* contre un large éventail de bactéries pathogènes à Gram positif pertinentes sur le plan clinique, y compris les isolats résistants à l'association oxacilline/méthicilline, au linézolide, à la clindamycine, à l'association triméthoprimé/sulfaméthoxazole ou aux fluoroquinolones ainsi que les staphylocoques non sensibles à la daptomycine ou ayant une sensibilité réduite à la vancomycine.

La télavancine exerce une activité bactéricide rapide et dépendante de sa concentration contre les organismes à Gram positif *in vitro*, comme l'ont montré les essais sur la durée nécessaire pour tuer les organismes et les rapports CMB/CMI (concentration minimale bactéricide/concentration minimale inhibitrice) à l'aide de la méthode de dilution en bouillon. Des études *in vitro* ont aussi montré un effet post-antibiotique prolongé de la télavancine, celui-ci pouvant durer jusqu'à 6,5 heures contre la bactérie *S. aureus* et d'autres agents pathogènes à Gram positif.

Dans un modèle d'infection sur biofilm *in vitro* par *S. aureus* ou par *S. epidermidis* la télavancine a diminué la charge bactérienne. Des études *in vivo* sur des modèles d'infection dans les tissus

mous ont montré que le statut immunitaire a peu d'effet sur l'activité de la télavancine. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Interactions avec d'autres antibiotiques

In vitro, aucune activité antagoniste n'a été observée entre la télavancine et d'autres médicaments antibactériens couramment utilisés. Une synergie contre le *S. aureus*, y compris les souches résistantes à la méthicilline, a été observée avec certains agents de la classe des β -lactames, y compris l'imipénème.

Développement d'une résistance

La télavancine présente un faible potentiel de développement d'une résistance. Aucun mécanisme spécifique de la résistance à la télavancine n'a été identifié chez les organismes cibles. La résistance de *S. aureus* à la télavancine est rare, que ce soit dans les essais cliniques ou en pratique clinique.

Résistance croisée

Certains entérocoques résistant à la vancomycine de type VanA ont une sensibilité réduite à la télavancine. Les entérocoques résistant à la vancomycine qui ne sont pas du type VanA sont sensibles à la télavancine. Il n'existe aucune résistance croisée connue entre la télavancine et les autres classes d'antibiotiques.

Méthodes d'évaluation de la sensibilité

Les tests de la sensibilité employant des méthodes de dilution en bouillon nécessitent l'utilisation de télavancine en poudre. Autant que possible, le laboratoire de microbiologie clinique doit fournir au médecin des résultats cumulatifs des tests de sensibilité *in vitro* aux médicaments antimicrobiens utilisés en pratique et dans les hôpitaux locaux sous la forme de rapports périodiques qui décrivent le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et communautaires. Ces rapports devraient aider le médecin à choisir l'agent antimicrobien le plus efficace.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des agents antimicrobiens. Ces CMI représentent des estimations de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. Les CMI doivent être établies à l'aide d'une procédure standardisée. Les procédures standardisées se fondent sur une méthode de dilution en bouillon, ou l'équivalent, utilisant des concentrations d'inoculum standardisées et des concentrations standardisées de télavancine en poudre. La méthode du test traite la télavancine comme un agent insoluble dans l'eau. Le diméthylsulfoxyde est utilisé comme solvant et diluant, et le milieu de culture de Mueller Hinton en bouillon ajusté en cations est complété avec du polysorbate 80 jusqu'à une concentration finale de 0,002%. La télavancine ne doit pas être testée par la méthode de dilution en gélose. Les valeurs de CMI doivent être interprétées en fonction des critères fournis dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Critères d'interprétation de sensibilité pour la télavancine

Agent pathogène	Critères d'interprétation de la sensibilité					
	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)			Diamètre de la zone de diffusion du disque (en mm)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline et résistant à la méthicilline)	≤ 0,12	-- ^c	-- ^c	≥ 15	-- ^c	-- ^c
Autres espèces <i>Streptococcus</i> que les groupes <i>S. pneumoniae</i> et <i>S. anginosus</i>	≤ 0,12 ^a	-- ^c	-- ^c	≥ 15 ^b	-- ^c	-- ^c
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	≤ 0,06	-- ^c	-- ^c	≥ 15	-- ^c	-- ^c
<i>Enterococcus faecalis</i> (sensible à la vancomycine seulement)	≤ 0,25	-- ^c	-- ^c	≥ 15	-- ^c	-- ^c

^a Les critères d'interprétation pour la CMI des espèces *Streptococcus* autres que *S. pneumoniae* sont applicables seulement pour les tests de microdilution utilisant un bouillon de Mueller-Hinton ajusté en cations et additionné de 2 à 5% de sang de cheval lysé, inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant, à 35 °C, pendant 20 à 24 heures

^b Les critères d'interprétation de diamètre de la zone de diffusion pour les espèces *Streptocoque* autres que *S. pneumoniae* sont applicables seulement aux tests effectués sur une gélose de Mueller-Hinton additionnée de 5% de sang de mouton défibriné, inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé dans une atmosphère contenant 5% de CO₂, à 35 °C, pendant 20 à 24 heures

^c À l'heure actuelle, l'absence de données sur des isolats résistant à la télavancine empêche de définir des catégories autres que « sensible ». Les isolats obtenus lors des tests donnent à penser que, en cas d'absence de sensibilité, les tests devraient être refaits et, si ce résultat est confirmé, l'isolat devrait être soumis à un laboratoire de référence pour des tests plus poussés.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives, qui supposent de mesurer le diamètre des zones de diffusion, fournissent aussi des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. L'une de ces techniques standardisées exige l'emploi de concentrations d'inoculum standardisées. Cette technique permet d'évaluer la sensibilité des microorganismes à la télavancine au moyen de disques de papier imprégnés de 30 mcg de télavancine. Pour la méthode de diffusion sur disque, l'interprétation des résultats s'effectue selon les critères présentés au tableau 23.

La cote « sensible » indique que le pathogène sera vraisemblablement inhibé si l'agent antimicrobien atteint les concentrations sériques généralement obtenues. La cote « intermédiaire » indique que les résultats obtenus peuvent être équivoques; si le microorganisme n'est pas complètement sensible à d'autres médicaments pouvant être utilisés dans un contexte clinique, le test doit être refait. Cette catégorie implique que le médicament puisse être utilisé dans un contexte clinique dans les parties du corps où le médicament se concentre physiologiquement ou dans les cas où il est possible d'en administrer de fortes doses. Cette catégorie constitue également une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques minimales non contrôlés n'entraînent des écarts importants dans l'interprétation. La cote « résistant » indique que l'agent pathogène risque de ne pas être inhibé même si l'antimicrobien atteint les concentrations généralement réalisables et qu'il faut choisir un autre traitement.

Contrôle de la qualité

Comme c'est le cas pour les autres techniques d'évaluation de la sensibilité, l'utilisation en laboratoire de microorganismes témoins est requise pour le contrôle des aspects techniques des

méthodes de laboratoire standardisées. La télavancine en poudre devrait donner des valeurs respectant celles qui sont indiquées dans le tableau 24. Les microorganismes utilisés pour le contrôle de la qualité sont des souches particulières d'organismes ayant des propriétés biologiques intrinsèques relatives aux mécanismes de résistance et à leur expression génétique dans les bactéries; les souches particulières utilisées pour le contrôle de la qualité microbiologique ne sont pas significatives sur le plan clinique.

Tableau 24 : Plages d'acceptabilité du contrôle de qualité pour la télavancine à utiliser pour valider les résultats des tests de sensibilité

Souche	Plages d'acceptabilité du contrôle de qualité	
	Concentration minimale inhibitrice (CMI en mcg/mL)	Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,03 à 0,12	Ne s'applique pas
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03 à 0,12	Ne s'applique pas
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Ne s'applique pas	16 à 20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^a	0,004 à 0,015 ^b	17 à 24 ^c

^a Cet organisme peut être utilisé pour valider les résultats du test de sensibilité quand les tests portent sur des espèces *Streptococcus* autres que *S. pneumoniae*; ^b Cette plage de contrôle de qualité pour le *S. pneumoniae* s'applique seulement pour les tests par microdilution utilisant un bouillon de Mueller-Hinton ajusté en cations et additionné de 2 à 5% de sang de cheval lysé, inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant, à 35 °C, pendant 20 à 24 heures.; ^c Cette plage d'acceptabilité du diamètre de la zone de diffusion pour le contrôle de qualité s'applique seulement aux tests utilisant une gélose de Mueller-Hinton additionnée de 5% de sang de mouton défibriné, inoculé avec une suspension de colonie directe et incubé dans une atmosphère contenant 5% de CO₂, à 35 °C, pendant 20 à 24 heures.

Tableau 25 : Activités *in vitro* de la télavancine contre les organismes pour lesquels VIBATIV s'est révélé efficace en clinique^a

Organismes	Nombre d'isolats	CMI (mcg/mL)		
		Plage	50% ^b	90% ^c
<i>Enterococcus faecalis</i> , ESV	905	≤ 0,015 à 0,5	0,12	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> , SARM ^d	3528	≤ 0,015 à 8	0,06	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i> , SASM	4105	≤ 0,015 à 0,25	0,03	0,06
<i>Streptococcus anginosus</i> (tous)	87	≤ 0,015 à 0,06	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i> (tous)	393	≤ 0,015 à 0,12	0,06	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i> (tous)	511	≤ 0,015 à 0,12	0,03	0,06

^a Études incluses : étude de transition, données de reprise du test de l'isolat clinique de l'étude IcPSC de phase III, données de reprise du test de l'isolat clinique de l'étude PN de phase III, étude de pharmacovigilance internationale sur la télavancine, 2011 (méthodes révisées).; ^b 50% : Plus faible concentration de télavancine requise pour inhiber 50% des isolats du test (CMI₅₀).; ^c 90% : Plus faible concentration de télavancine requise pour inhiber 90% des isolats du test (CMI₉₀).; ^d Inclut des isolats SAIV (n = 16) et SARV (n = 6).

Tableau 26 : Activités *in vitro* de la télavancine sur de récents isolats cliniques selon des méthodes de référence (efficacité clinique non encore démontrée)^a

Organismes	Nombre d'isolats	CMI (mcg/mL)		
		Plage	50% ^b	90% ^c
<i>Enterococcus faecium</i> , ESV	274	≤ 0,015 à 0,12	0,03	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (tous) ^d	401	≤ 0,015 à 0,25	0,06	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , SARM	315	≤ 0,015 à 0,25	0,06	0,06
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (tous)	82	≤ 0,015 à 0,12	0,06	0,06
<i>Streptococcus constellatus</i> (tous)	40	≤ 0,015 à 0,03	0,03	0,03
<i>Streptococcus intermedius</i> (tous)	17	≤ 0,015 à 0,06	0,03	0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (tous)	2266	≤ 0,004 à 0,06	≤ 0,015	≤ 0,015
Espèces <i>Streptococcus</i> , groupe G	101	≤ 0,015 à 0,12	0,03	0,06
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> , sous-espèce <i>equisimilis</i> (tous)	90	≤ 0,015 à 0,12	0,03	0,06

^a Études incluses : étude de transition, données de reprise du test de l'isolat clinique de l'étude IcPSC de phase III, données de reprise du test de l'isolat clinique de l'étude PN de phase III, étude de pharmacovigilance internationale sur la télavancine, 2011 (méthodes révisées).

^b 50% : Plus faible concentration de télavancine requise pour inhiber 50% des isolats du test (CMI₅₀).

^c 90% : Plus faible concentration de télavancine requise pour inhiber 90% des isolats du test (CMI₉₀).

^d Comprend 9 isolats ayant une résistance intermédiaire à la vancomycine et 37 isolats non sensibles à la teicoplanine.

TOXICOLOGIE

Génotoxicité et carcinogénèse

Aucune étude à long terme n'a porté sur le potentiel carcinogène de la télavancine chez l'animal.

Aucun potentiel mutagène ou clastogène n'a été associé à la télavancine dans une batterie de tests, incluant des essais de mutagénicité (réversion bactérienne d'Ames), un essai d'aberration chromosomique *in vitro* dans des lymphocytes humains et un test du micronoyau de souris *in vivo*.

Toxicologie de la reproduction et du développement

La télavancine n'a pas altéré la fertilité ou la fonction reproductive de rats mâles adultes (exposés à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour de télavancine pendant au moins 4 semaines avant l'accouplement) ou de rats femelles (exposées à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour de télavancine pendant au moins 2 semaines avant l'accouplement).

Le sperme des rats mâles ayant reçu de la télavancine (50 ou 100 mg/kg/jour) pendant 6 semaines (à un taux d'exposition comparable à celui des études cliniques) présentait des paramètres modifiés qui se sont avérés réversibles après une période de rétablissement de 8 semaines. Après 13 semaines de traitement, une légère dégénérescence réversible et minimale des testicules a été observée chez le rat, mais pas chez le chien. Aucune dégénérescence testiculaire ou hypospermatogénèse n'a été observée chez les chiens ayant reçu de la télavancine (jusqu'à 100 mg/kg/jour) pendant 13 semaines.

Au cours des études toxicologiques sur la reproduction et le développement, la télavancine s'est révélée capable de causer des malformations squelettiques chez le lapin et des malformations des membres (brachymélie, syndactylie) chez le rat, le lapin et le cochon miniature. Dans l'étude chez le rat, au cours de laquelle les mères ont reçu le médicament pendant la période d'organogenèse à raison de 50, 100 ou 150 mg/kg/jour, un cas de syndactylie (un fœtus à la dose de 100 mg/kg/jour) et deux cas de brachymélie (un fœtus à la dose de 100 mg et un fœtus à la dose de 150 mg/kg/jour) ont été observés. Dans l'étude sur le développement pré et postnatal chez le rat, il a été noté que l'utilisation des pattes avant était limitée et transitoire chez un raton dont la mère avait reçu une dose de 150 mg/kg/jour. Dans l'étude chez le lapin portant sur des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour, une brachymélie et une syndactylie ont été observées chez un seul fœtus de lapin dont la mère avait reçu une dose de 75 mg/kg/jour. Ces effets ont été observés chez des animaux exposés à des doses correspondant à environ une à deux fois la dose clinique sur la base de l'ASC.

Dans l'étude sur le développement embryofœtal chez le rat, une dilatation des ventricules latéraux du cerveau a été observée dans le groupe ayant reçu une dose élevée (exposition systémique égale à deux fois la dose clinique sur la base de l'ASC). Aucun effet sur les réflexes, l'activité locomotrice, l'apprentissage et la mémoire de la progéniture n'a cependant été noté dans le cadre de l'étude sur le développement pré et postnatal.

Toxicologie à long terme

L'administration de télavancine pendant deux semaines chez le rat a causé une très faible vacuolisation des tubules rénaux, mais aucun changement dans les taux sériques d'azote uréique ou de créatinine. Ces effets n'ont pas été observés dans des études d'une durée similaire effectuées chez le chien. Un traitement de 4 semaines a eu comme résultats des élévations réversibles du taux d'azote uréique du sang et/ou du taux de créatinine qui ont été associées à une dégénérescence des tubules rénaux dont la progression s'est poursuivie après 13 ou 26 semaines de traitement. Ces effets sont survenus après une exposition (sur la base de l'ASC) similaire à celles des études cliniques.

Six semaines d'exposition à la télavancine ont entraîné une augmentation des taux d'ALT et d'AST chez le chien, qui s'est poursuivie après 13 semaines d'exposition. À la treizième semaine, les chiens ont présenté une nécrose hépatocellulaire dégénérative minime à légère. Chez les rats exposés à la télavancine pendant 13 semaines, des changements similaires au niveau des enzymes hépatiques et des résultats hépatocellulaires ont été observés. Ces effets se sont produits chez le rat et le chien après des expositions de 1,5 à 2 fois plus élevées que l'exposition clinique, sur la base de l'ASC.

Autres études toxicologiques

Chez le rat, l'administration quotidienne de télavancine à 50 et 100 mg/kg/jour pendant 6 semaines a été associée à des modifications minimales à légères et réversibles des paramètres du système immunitaire. Ces résultats comprenaient une augmentation du nombre total de lymphocytes sans qu'il y ait de changement dans les populations de lymphocytes, de légers effets réversibles sur la réponse aux antigènes dépendant des lymphocytes T ainsi qu'une augmentation du taux de phagocytose par les macrophages, mais une diminution du métabolisme oxydatif des macrophages. Ces résultats ont été considérés comme étant bénins, réversibles et probablement un effet immunomodulateur non pertinent sur le plan clinique.

Les effets potentiels des traitements de substitution rénale continue (de l'anglais CRRT, qui signifie *Continuous Renal Replacement Therapy*), comme une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH), sur la clairance de la télavancine ont fait l'objet d'une analyse *in vitro* à l'aide d'un modèle à base de sang de bovin. La télavancine a été éliminée par CRRT de manière substantielle et la clairance a augmenté avec l'augmentation du taux de filtration.

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Dose unique 01-001-11	Souris/Crl:CD-1 ^{MD} (ICR) 5 M et 2 ou 5 F	IV (bolus)/ HP-β-D dans 5% p/v de dextrose	25, 35, 50, 100	<p>Taux de mortalité associé au traitement : toutes les souris (3/3 M et 2/2 F) ayant reçu 100 mg/kg sont mortes dans l'heure qui a suivi l'administration du médicament.</p> <p>Signes cliniques associés au traitement : diminution de l'activité, démarche chancelante, prostration, dyspnée et halètements; observés chez les souris ayant reçu une dose de 100 mg/kg. Signes cliniques similaires chez les F ayant reçu une dose de 50 mg/kg, mais ces signes s'étaient résorbés le jour 2 de l'étude.</p> <p>Diminution de l'activité observée chez les M (50 mg/kg) et les F (35 mg/kg) pendant une durée allant jusqu'à 30 min après l'administration.</p> <p>Dose létale minimale de 100 mg/kg tant pour les mâles que pour les femelles.</p>
Dose unique 01-001-12	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 5 M et 5 F	IV (bolus)/ HP-β-D dans 5% p/v de dextrose	25, 50, 100 ou 150	<p>Taux de mortalité associé au traitement : 1 M ayant reçu une dose de 100 mg/kg et 2 M ayant reçu une dose de 150 mg/kg ont été trouvés morts le jour 2 de l'étude.</p> <p>Signes cliniques associés au traitement : Diminution de l'activité et/ou dyspnée chez les M ayant reçu une dose de 50 mg/kg, et chez les M et les F ayant reçu des doses de 100 ou 150 mg/kg. Les signes s'étaient résorbés 30 min après l'administration (50 ou 100 mg/kg) et le Jour 2 de l'étude (150 mg/kg).</p> <p>Dose létale minimale de 100 mg/kg/pour les mâles et > 150 mg/kg pour les femelles.</p>
Doses répétées 01-001-09 Rat GLP de 2 semaines	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 15 M, 15 F	Placebo par voie IV (perfusion de 2 heures) : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	6,25; 12,5; 25	<p>Aucun effet sur les résultats des tests d'hématologie, de coagulation, de chimie clinique ou de chimie urinaire. L'administration de télavancine a été associée à une incidence plus élevée de cylindres granuleux et d'un résultat positif aux tests de recherche de sang occulte dans l'urine le jour 15, chez les mâles recevant une dose de 25 mg/kg/jour.</p> <p>Au moment du sacrifice final, une vacuolisation des tubules rénaux a été observée chez les animaux ayant reçu le placebo et une dose de 25 mg/kg/jour. L'indice de gravité moyen des résultats obtenus chez les mâles ayant reçu une dose de 25 mg/kg/jour de télavancine était légèrement plus élevée que celui qui a été obtenu avec le placebo. Présence de vacuolisation rénale chez les animaux en</p>

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
				<p>période de rétablissement; l'indice de gravité était toutefois similaire chez les animaux ayant reçu une dose de 25 mg/kg/jour et ceux qui avaient reçu le placebo.</p> <p>Dose sans effet nocif observé : 12,5 mg/kg/jour</p>

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Doses répétées 01-001-10 Chien GLP de 2 semaines	Chien/Beagle 6 M, 6 F	Placebo par voie IV (perfusion de 2 heures) : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	6,25; 12,5; <u>25</u>	Aucun effet sur les résultats des tests d'hématologie, de coagulation, de chimie clinique ou de chimie urinaire. Aucune modification macroscopique/microscopique qui pourrait être attribuée à la télavancine ou au placebo. Dose sans effet nocif observé : 25 mg/kg/jour
Doses répétées 02-001-01 Rat GLP de 4 semaines	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 15 M, 15 F	Intraveineuse (perfusion de 30 minutes) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	<u>12,5</u> , 25; 50	L'administration d'une dose de télavancine à 50 mg/kg/jour a été associée à une très faible augmentation des taux sériques d'azote uréique et de créatinine. Les effets sont réversibles après la période de rétablissement de 4 semaines. Dégénérescence tubulaire rénale focale ou multifocale minimale et réversible chez les mâles et les femelles ayant reçu les doses de 25 et de 50 mg/kg/jour. Vacuolisation des tubules rénaux corticaux diffuse chez les mâles et les femelles ayant reçu le placebo ou la télavancine, quelle que soit la dose; ce dernier résultat a été attribué au HP-β-CD contenu dans le placebo et ne s'est pas complètement inversé à la fin de la période de rétablissement de 4 semaines. Dose sans effet nocif observé : 12,5 mg/kg/jour
Doses répétées 02-003-01 Chien GLP de 4 semaines	Chien/Beagle 6 M, 6 F	Intraveineuse (perfusion de 30 minutes) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	12,5; <u>25</u> ; 50	Observation d'effets transitoires caractéristiques des réactions à l'histamine; plus importants avec une dose de 50 mg/kg/jour. Résultats non considérés comme nuisibles pour l'état clinique à long terme des animaux. Légères augmentations du taux d'azote uréique, du taux de créatinine sérique et des volumes urinaires observés à une dose de 50 mg/kg/jour et associées à une dilatation minimale des tubules rénaux corticaux et multifocaux à la fin de la période de traitement. Dilatation des tubules rénaux réversible à la fin de la période de rétablissement de 4 semaines. Dose sans effet nocif observé : 25 mg/kg/jour

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Doses répétées 02-001-06 Rat GLP de 13 semaines	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 18 M, 18 F	Intraveineuse (perfusion de 30 minutes) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	12,5 ; 50; 100	<p>L'administration de télavancine a eu des effets sur les reins, le foie et les testicules et entraîné une hypertrophie et/ou une hyperplasie systémique des macrophages.</p> <p>Les résultats de pathologie clinique considérés comme associés à des dommages aux reins et au foie comprenaient une augmentation du taux d'azote uréique, de créatinine, de l'ALT et de l'AST, observée dans le groupe placebo et de façon plus grave dans les groupes ayant reçu les doses de 50 et de 100 mg/kg/jour. Les effets observés en pathologie clinique étaient généralement réversibles après la période de rétablissement de 4 semaines. Le seul effet pour lequel nous ne disposons pas de preuve ou pour lequel la réversibilité s'est avérée minimale a été l'augmentation du taux de créatinine aux doses de 50 ou de 100 mg/kg/jour chez les mâles et à une dose de 100 mg/kg/jour chez les femelles.</p> <p>La télavancine administrée à des doses de 50 et/ou de 100 mg/kg/jour a été associée des effets histopathologiques liés au placebo plus graves, dont une dégénérescence des tubules rénaux, une dégénérescence hépatocellulaire, une dégénérescence des tubules séminifères et une hypertrophie ou une hyperplasie systémique des macrophages.</p> <p>Les changements dans les reins, le foie et les testicules, qui ont été associés à la télavancine, ont montré des signes de réversibilité après la période de rétablissement de 4 semaines. En revanche, l'hypertrophie ou l'hyperplasie systémique des macrophages à la fin de la période de rétablissement était inconstante et variable selon les tissus et les sexes, ce qui donne à penser que le rétablissement est beaucoup plus lent dans ces cas-là.</p> <p>Dose sans effet nocif observé : 12,5 mg/kg/jour</p>

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Doses répétées 02-003-05 Chien GLP de 13 semaines	Chien/Beagle 6 M, 6 F	Placebo par voie IV (perfusion de 1 heure) : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	12,5; 25; 100	<p>Les signes cliniques indiquant une réaction au traitement étaient transitoires, caractéristiques des réactions médiées par l'histamine et observés dans le groupe ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour. Les réactions requièrent initialement de la diphenhydramine afin de réduire leur gravité : généralement, aucune intervention n'est nécessaire après le jour 20 de l'étude. Les réactions médiées par l'histamine ne nuisent pas à l'état clinique à long terme des animaux.</p> <p>L'administration de télavancine a eu des effets sur les reins et le foie ainsi qu'une hypertrophie et/ou une hyperplasie systémique des macrophages.</p> <p>À la semaine 6 de l'étude, une augmentation des taux d'ALT, d'AST et de la phosphatase alcaline a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour. Les modifications aux enzymes hépatiques étaient compatibles avec une légère dégénérescence ou une nécrose hépatocellulaire dans ce groupe. Ces résultats se sont avérés partiellement réversibles après une période de rétablissement de 28 jours.</p> <p>Légères augmentations du taux d'azote uréique, du taux de créatinine sérique et des volumes urinaires observées à la dose de 100 mg/kg/jour à la semaine 6 de l'étude et associées à une dilatation des tubules rénaux et/ou à une dégénérescence ou une nécrose rénale. Pathologie rénale associée à l'administration du placebo avec des effets plus sévères à la dose de 100 mg/kg/jour. Tant les résultats cliniques que les résultats anatomiques ont montré des signes de réversibilité.</p> <p>Dose sans effet nocif observé : 25 mg/kg/jour</p>

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Doses répétées 03-001-07 Rat GLP de 26 semaines	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 18 M, 18 F	Intraveineuse (perfusion de 30 minutes) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	6,25; <u>12,5</u> ; 50	<p>Les résultats de pathologie clinique considérés comme associés à des dommages aux reins comprenaient une augmentation des taux sériques d'azote uréique et de créatinine à la dose de 50 mg/kg/jour. Incidence plus élevée de cylindres granuleux dans les sédiments urinaires chez les mâles et les femelles, à la même dose. Ces résultats quant aux reins étaient réversibles. L'augmentation des taux d'AST et d'ALT était de minime à légère, deux résultats qui se sont avérés complètement réversibles après la période de rétablissement de 4 semaines.</p> <p>Les résultats microscopiques portaient sur une vacuolisation diffuse des cellules épithéliales des tubules corticaux, une dilatation des tubules rénaux/formation de cylindres, une vacuolisation des cellules épithéliales de l'épididyme, une vacuolisation des veinules épithélioïdes (iléon) et une hypertrophie ou une hyperplasie des macrophages. Ces résultats ont aussi été obtenus avec le placebo, mais ils étaient plus graves et plus fréquents avec l'administration de télavancine. Les résultats obtenus seulement dans le groupe ayant reçu la télavancine sont une dégénérescence des tubules rénaux proximaux de bas grade et une hypertrophie ou une hyperplasie des macrophages (moelle osseuse, rate, thymus et duodénum). Les résultats histologiques ont révélé une absence de rétablissement ou un rétablissement partiel à la fin de la période de rétablissement de 4 semaines.</p> <p>Dose sans effet nocif observé : 12,5 mg/kg/jour</p>
Génotoxicité				
Mutation inverse 01-001-03	Cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>)	<i>In vitro</i>	0,333 à 5 000 mcg/ plaque	Négatif
Mutation inverse 02-001-08	Cellules bactériennes (<i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>)	<i>In vitro</i>	1,0 à 5 000 mcg/ plaque	Négatif

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Aberration chromosomique 01-001-04	Lymphocytes humains	<i>In vitro</i>	3 h sans activation : 207 à 1 750 mcg/mL. 19 h sans activation : 104 à 1 230 mcg/mL 3 h avec activation : 207 à 603, 207 à 861 mcg/mL.	Négatif
Test du micronoyau 01-001-05	Souris/Crl:CD-1 ^{MD} (ICR) 6 M, 6 F Érythrocytes polychromatiques	Voie intraveineuse (bolus lent)	12,5; 25; 50	Négatif
Toxicité sur la reproduction et le développement				
Fertilité et développement embryonnaire précoce 02-001-05	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 20 M, 20 F	Voie intraveineuse (bolus lent) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	Mâles : 50; 75; 100 Femelles : 50; 100; 150	<p>Changements associés au composé en ce qui concerne le poids des organes reproducteurs masculins, y compris un plus faible poids de l'épididyme (gauche et droit, pesés séparément), à des doses de □50 mg/kg/jour et un plus faible poids relatif (par rapport au poids corporel) des testicules à des doses ≥ 50 mg/kg/jour.</p> <p>Le cycle œstral n'est pas modifié par le traitement. Aucun effet sur les taux de grossesse, la viabilité du fœtus au moment de la césarienne ou le nombre de fœtus vivants dans tous les groupes posologiques. Aucun effet sur le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation ou de résorption. Aucun effet associé au composé en ce qui concerne la perte pré ou post-implantation.</p> <p>Réductions de la motilité moyenne des spermatozoïdes et du nombre moyen de spermatozoïdes dans l'épididyme et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes à morphologie anormale.</p> <p>Dose sans effet nocif observé : Système reproducteur mâle, < 50 mg/kg/jour; fertilité du mâle, 100 mg/kg/jour; fertilité de la femelle, 150 mg/kg/jour;</p>

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
				embryogenèse précoce, 150 mg/kg/jour.
Développement embryofœtal 02-001-04	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS 25 F	Voie intraveineuse (bolus lent) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	50; 100; 150	<p>Paramètres des césariennes non modifiés par le traitement. Les fœtus de toutes les mères étaient viables. Aucune mise bas prématurée ou aucun avortement. Pertes pré et post-implantation similaires d'un groupe de traitement à l'autre. Poids moyens des fœtus ajustés pour les covariables significativement plus faibles que le diluant de contrôle aux doses de 100 et de 150 mg/kg/jour.</p> <p>Des malformations fœtales externes comprenant une brachymélie (un fœtus à la dose de 100 mg/kg/jour et un autre à la dose de 150 mg/kg/jour, sur un total respectif de 332 et de 322 fœtus) ont été observées. Une syndactylie a été observée chez un fœtus à la dose de 100 mg/kg/jour. Des dilatations des ventricules latéraux du cerveau ont été observées à la dose de 150 mg/kg/jour (incidence supérieure aux témoins antérieurs).</p> <p>Dose sans effet nocif observé chez la mère : 150 mg/kg/jour Dose sans effet nocif observé pendant le développement (fœtal) 50 mg/kg/jour</p>
Développement embryofœtal 02-001-15	Lapin/Hra (NZW) SPF 20 F	Voie intraveineuse (bolus lent) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	0 – 60 – 75	<p>Les taux de grossesse étaient similaires dans tous les groupes posologiques. Les données concernant les césariennes sont sans particularité, les poids fœtaux moyens sont similaires d'un groupe de traitement à l'autre.</p> <p>Des malformations fœtales externes ont été observées chez deux fœtus à la dose de 75 mg/kg/jour, soit des pattes avant fléchies, une brachymélie, une adactylie, un laparoschisis et une hernie ombilicale.</p> <p>Des malformations squelettiques associées au traitement ont été observées à la dose de 75 mg/kg/jour, soit un cas d'absence du cubitus, un cas d'importante fusion de sternèbres, un cas d'adactylie et un cas d'anomalie vertébrale avec ou sans anomalie des côtes.</p> <p>Dose sans effet nocif observé chez la mère : 60 mg/kg/jour Dose sans effet nocif observé pendant le développement (fœtal) 60 mg/kg/jour</p>

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
Développement embryofœtal 05-013-04	Göttingen SPF/ Truie miniature gravide 14 F	Voie intraveineuse (bolus lent) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	0; 25; 50; 75	<p>Une augmentation de l'incidence des malformations des membres a été observée aux doses de 25 et de 50 mg/kg. Aucun résultat semblable n'a été observé à la dose de 75 mg/kg/jour. Ces données donnent à penser que les malformations des membres pourraient être liées à l'administration de télavancine.</p> <p>Dose sans effet nocif observé chez la mère : 75 mg/kg/jour Ces données donnent à penser que les malformations des membres pourraient être liées à l'administration de télavancine.</p>
Effets sur le développement pré et postnatal 02-001-07	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS BR	Voie intraveineuse (bolus lent) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	50; 100; 150	<p>Les nécropsies chez les mères (F₀) associées au composé comprenaient des reins pâles dans le groupe témoin ayant reçu le placebo et tous les groupes traités par la télavancine; ce résultat était plus grave à une dose de 150 mg/kg/jour.</p> <p>L'augmentation liée à télavancine du nombre de mères F₀ donnant naissance à des ratons mort-nés et au nombre total de ratons mort-nés par groupe était proportionnelle à la dose et au-dessus des plages établies pour les témoins antérieurs à une dose de 150 mg/kg/jour.</p> <p>À la dose de 150 mg/kg/jour, le poids moyen des ratons F₁, ajusté en fonction des covariables, qui était inférieur à celui obtenu avec le diluant et à celui obtenu avec le placebo a été considéré comme secondaire à une toxicité maternelle. Une augmentation minimale du nombre moyen de jours jusqu'à la naissance des ratons par voie vaginale (F₁) a été observée à la dose de 150 mg/kg/jour, comparativement au jour 5 où leur poids était contrôlé.</p> <p>Un seul raton F₁ dans le groupe ayant reçu 150 mg/kg/jour s'est révélé entravé dans l'utilisation d'un membre antérieur pendant la période de lactation.</p> <p>Il n'y a pas eu d'effet associé au composé en ce qui concerne la reproduction ou la fertilité des mâles et des femelles F₁ ou la viabilité des ratons F₂.</p>
Doses répétées (toxicité)	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS	Voie intraveineuse (bolus lent)	12,5; <u>25</u> ; 50; 100	Cellules germinales testiculaires détachées dans l'épididyme et macrophages vacuolés dans les testicules (réversible) dans le groupe placebo et les groupes

Tableau 27 : Aperçu schématique des principales études toxicologiques (suite)

Numéro de l'étude	Espèce/Souche/ Nombre par groupe et sexe	Mode d'administration (Excipient/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Résultats dignes de mention
gonadique) 03-001-04 Rat GLP de 6 semaines	20 M	Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose		ayant reçu des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour. Vacuolisation épithéliale épидидymaire dans le groupe placebo et le groupe ayant reçu 100 mg/kg/jour. Après la période de rétablissement, la vacuolisation épithéliale épидидymaire a augmenté en intensité et a été observée dans les groupes ayant reçu des doses plus faibles. Une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires ainsi qu'une augmentation du taux de spermatozoïdes à morphologie anormale ont été observées dans les groupes ayant reçu des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour. Leur motilité, leur nombre et leur morphologie sont revenus à la normale après 8 semaines.
Autres études toxicologiques				
Doses répétées (immuno- toxicité) 04-001-06 Rat GLP de 6 semaines	Rat/Crl:CD ^{MD} (SD) IGS Groupes soumis à l'analyse : 15 M, 15 F Témoin immuno- modulateur : 10 M, 10 F	Voie intraveineuse (perfusion de 30 minutes) Placebo : Diluant HP-β-CD : 5% p/v de dextrose	<u>12,5</u> ; 50; 100	L'administration de télavancine (50 et 100 mg/kg/jour) a entraîné une augmentation minime à modérée du nombre total de lymphocytes sans qu'il y ait de changement dans les populations de lymphocytes, de légers effets réversibles sur la réponse antigénique dépendante des lymphocytes T ainsi qu'une augmentation du taux de phagocytose par les macrophages, mais une diminution du métabolisme oxydatif des macrophages. Dose sans effet nocif observé : 12,5 mg/kg/jour

M : Mâles F : Femelles IV : Intraveineuse ND : Non déterminé HP-β-CD : Hydroxypropyl-β-cyclodextrine

RÉFÉRENCES

- 1 Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition. M7-A9, Vol. 29 No. 2. CLSI, Wayne, PA, January 2012.
- 2 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Edition. M100-S22, Vol. 31 No. 1. CLSI, Wayne, PA, January 2012.
- 3 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – Eleventh Edition; Approved Standard Document M2-A11, Vol 32, No. 1, CLSI, Wayne, PA, January, 2012.
- 4 Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, Kanafani ZA, Nannini EC, Rocha MG, Rahav G, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Lee PC, Lentnek AL, Luna CM, Fagon JY, Torres A, Kitt MM, Genter FC, Barriere SL, Friedland HD, Stryjewski ME; ATTAIn Study Group. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 1;52(1):31-40.
- 5 Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, O’Riordan W, Young D, Lentnek A, Ross DP, Fowler VG, Hopkins A, Friedland HD, Barriere SL, Kitt MM, Corey GR; Assessment of Telavancin in Complicated Skin and Skin-Structure Infections Study. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1;46(11):1683-93.
- 6 Rubinstein E, Stryjewski ME, Barriere SL. Clinical utility of telavancin for treatment of hospital-acquired pneumonia: focus on non-ventilator-associated pneumonia. *Infect Drug Resist.* 2014 May 20;7:129-135.
- 7 Torres A, Rubinstein E, Corey GR, Stryjewski ME, Barriere SL. Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Apr;69(4):1119-26.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrVIBATIV^{MC}

**Télavancine pour injection
(sous forme de chlorhydrate de télavancine)**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi ce médicament est-il utilisé?

L'ingrédient actif de VIBATIV est le chlorhydrate de télavancine. La télavancine est un antibiotique lipoglycopeptidique. Elle peut tuer certains types de bactéries. VIBATIV peut être utilisé pour traiter les infections de la peau ou les infections des tissus sous-cutanés qui sont causées par des bactéries sensibles à la télavancine. VIBATIV peut également être utilisé pour traiter les pneumonies (infection des poumons) contractées à l'hôpital ou les pneumonies sous ventilation assistée causées par certains types de bactéries sensibles à la télavancine.

Selon le type de bactéries ayant causé l'infection, votre médecin peut également prescrire d'autres antibiotiques pendant votre traitement par VIBATIV.

Comme ce médicament agit-il?

La télavancine empêche les bactéries de se multiplier en interrompant la formation de nouvelles parois bactériennes et en interférant avec la membrane cellulaire de la bactérie. La paroi et la membrane cellulaires sont des éléments importants d'une bactérie. Ce processus empêche la bactérie de fonctionner et la fait mourir.

Quand est-il déconseillé d'utiliser ce médicament?

- Si vous êtes allergique à VIBATIV ou à l'un de ses ingrédients (*voir* ci-dessous la liste des ingrédients non médicinaux)

Ingrédient médicinal :

- Chlorhydrate de télavancine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

- Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (hydroxypropylbétadex)
- Mannitol
- Hydroxyde de sodium
- Acide chlorhydrique

Les formes posologiques sont :

VIBATIV (télavancine pour injection) est offert sous forme de poudre stérile pour injection contenant 250 mg ou 750 mg de télavancine par flacon de verre (en tant que chlorhydrate de télavancine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **VIBATIV a été associé à un risque plus élevé de décès que la vancomycine chez les personnes qui ont déjà eu des problèmes rénaux et qui ont été traitées pour une pneumonie bactérienne qui a pu être contractée pendant un séjour à l'hôpital.**
- **Nouveaux problèmes rénaux ou détérioration de problèmes existants : votre médecin devrait demander un test sanguin pour vérifier votre fonction rénale avant, pendant et après un traitement par VIBATIV.**
- **VIBATIV n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse.**
- **Si vous souffrez d'une insuffisance rénale modérée, votre médecin ajustera votre dose et surveillera votre fonction rénale plus fréquemment.**
- **VIBATIV pourrait nuire à l'enfant à naître. Les femmes qui peuvent devenir enceintes devraient passer un test de grossesse sanguin avant de recevoir VIBATIV.**
- **Les études chez l'animal ont montré une faible incidence de malformations des membres chez le fœtus. Aucune étude adéquate n'a été menée chez les femmes enceintes. VIBATIV ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le médecin décide que les avantages l'emportent sur les risques.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser VIBATIV si :

- Vous avez d'autres infections
- Vous souffrez d'une anomalie cardiaque, comme un syndrome du QT long congénital, et d'une arythmie cardiaque (battements cardiaques irréguliers)
- Vous souffrez de troubles cardiaques, comme une insuffisance cardiaque non compensée ou une hypertrophie ventriculaire gauche grave
- Vous avez été infecté par le VIH
- Vous allez subir un traitement de chimiothérapie
- Vous avez eu des réactions cutanées à d'autres glycopeptides
- Vous avez une maladie rénale
- Vous avez une grave maladie du foie
- Vous prenez d'autres antibiotiques. Malgré que les antibiotiques comme VIBATIV combattent certaines bactéries, d'autres bactéries ou champignons pourraient continuer à croître. Ce phénomène est appelé « prolifération ». Votre médecin vous suivra de près pour pouvoir détecter toute infection et vous traitera si nécessaire
- Vous utilisez d'autres médicaments qui contiennent une cyclodextrine. VIBATIV contient de l'hydroxypropylbétadex, une cyclodextrine. Les cyclodextrines ont été associées à une néphrotoxicité

(toxicité rénale). Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser en même temps que VIBATIV un autre médicament contenant une cyclodextrine

- Vous êtes enceinte, vous croyez être enceinte ou vous essayez de tomber enceinte. VIBATIV ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que ce soit absolument nécessaire. Pendant le traitement par VIBATIV, les femmes en âge de procréer devraient s'abstenir de toute activité sexuelle ou utiliser une méthode de contraception à double barrière. On ne sait pas si VIBATIV passe dans le lait maternel chez les humains. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par VIBATIV

VIBATIV ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

VIBATIV pourrait interférer avec certains tests de laboratoire qui mesurent les paramètres de coagulation de votre sang. Les résultats des tests peuvent suggérer une mauvaise coagulation du sang, même si vous ne présentez pas de problème de coagulation. Dites à votre médecin que vous recevez VIBATIV.

VIBATIV peut interférer avec certains tests de laboratoire qui mesurent les taux de protéines dans l'urine. Dites à votre médecin que vous recevez VIBATIV.

Que faire si certaines maladies se développent pendant que vous recevez ce médicament

Communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :

- Vous développez des réactions cutanées au produit. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la posologie du médicament.
- Vous développez une diarrhée pendant ou peu de temps après le traitement. Dites-le sans attendre à votre médecin si cela se produit.
- Vous avez des palpitations cardiaques ou vous vous évanouissez.

Les antibactériens tels que VIBATIV sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez suivre les directives à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée de VIBATIV pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par ce médicament (résistance). Cela signifie que VIBATIV ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien quels sont tous les autres médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments sans ordonnance.

Toute association entre VIBATIV et des médicaments qui sont expulsés du corps principalement par l'urine doit être utilisée avec prudence, car ils peuvent altérer l'excrétion de la télavancine par l'urine. Votre médecin vous en informera si c'est le cas.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose pour un adulte (plus de 18 ans) :

Votre médecin décidera de la quantité du médicament que vous prendrez et pendant combien de temps. La dose que vous recevrez dépendra de votre poids. La dose pour les adultes est de 10 milligrammes (mg) par kilogramme (kg) de poids corporel, une fois par jour. Cette dose est administrée par perfusion directement dans la circulation sanguine (dans une veine) pendant environ 60 minutes.

La dose pourrait être réduite si vos reins ne fonctionnent pas bien.

Le traitement dure généralement de 7 à 14 jours dans le cas des infections de la peau ou de 7 à 21 jours dans le cas des pneumonies.

Surdosage :

Si vous croyez que vous avez reçu trop de VIBATIV, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires.

Les réactions indésirables au médicament les plus souvent ($\geq 1\%$) signalées chez les patients prenant VIBATIV pour des infections de la peau ont été une dysgueusie (goût perturbé ou goût métallique), des nausées, des vomissements, des anomalies de l'urine (urine mousseuse), des maux de tête, un prurit (démangeaisons de la peau), une diarrhée, une réaction au site de perfusion, une constipation, une insomnie, des étourdissements, des éruptions cutanées, des frissons (frissons), une fatigue, une perte d'appétit, une infection fongique, une dyspepsie (maux d'estomac), une sécheresse de la bouche et une augmentation du taux de créatinine dans le sang. Ces réactions étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Les réactions indésirables au médicament les plus souvent ($\geq 1\%$) signalées chez les patients prenant VIBATIV pour une pneumonie ont été une diarrhée, des nausées, des vomissements, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase, une augmentation du taux de créatinine sérique, une insuffisance rénale aiguë, une éruption cutanée, une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase et un allongement de l'intervalle QT corrigé à l'électrocardiogramme.

Des cas de perte d'audition ont également été signalés avec l'utilisation de la télavancine.

Si ces effets secondaires deviennent gênants, consultez votre médecin.

Si vous présentez une diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), qu'elle soit accompagnée ou non de fièvre,

de douleur ou de sensibilité abdominale, il se peut que vous souffriez d'une colite à Clostridium difficile (inflammation de l'intestin). Dans ce cas, cessez de prendre VIBATIV et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

D'autres effets secondaires pourraient aussi rarement se produire et, comme c'est le cas pour tous les médicaments d'ordonnance, certains effets secondaires pourraient être graves. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir plus de renseignements à ce sujet. Informez votre médecin sans tarder si vous présentez ces réactions ou tout autre symptôme inhabituel.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Problèmes rénaux et symptômes comme une urine mousseuse	√		
Rare			
Réaction allergique grave et symptômes tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, un gonflement des mains et des pieds, de la difficulté à respirer, des démangeaisons vaginales ou une sensation d'inconfort à la poitrine; rougeur de la peau au niveau de la partie supérieure du corps; sensation anormale.			√
Choc septique (chute de la tension artérielle en raison d'une complication de l'infection et d'une inflammation à la grandeur du corps)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez des effets secondaires inattendus pendant le traitement par VIBATIV.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

VIBATIV doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C dans son emballage d'origine.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to

Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., au : 1-888-550-6060 ou par l'entremise de son site Web <http://www.pendopharm.com>

Ce dépliant a été rédigé par PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., Montréal (Québec), H4P 2T4

Dernière révision : 8 février 2018

VIBATIV^{MC} est une marque de commerce du groupe Theravance Biopharma, utilisée sous licence.

PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., est un fournisseur autorisé de VIBATIV^{MC}.