

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr VABOMERE

Méropénem et vaborbactam pour injection

Poudre pour solution, 1 g de méropénem (sous forme de méropénem trihydraté) et 1 g de vaborbactam par fiole, par voie intraveineuse

Carbapénème et inhibiteur de bêta-lactamases

Xediton Pharmaceuticals Inc.
2020 Winston Park Drive, Suite 402
Oakville (Ontario) L6H 6X7

Date d'approbation initiale :
[JJ MMM AAAA]
Date de révision :
[20 décembre 2024]

Numéro de contrôle de la présentation : 280730

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
• Spectre d'activité de l'association méropénem/vaborbactam	12
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament.....	17
9.5	Interactions médicament-aliment	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Études cliniques par indication.....	25
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	34
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VABOMERE (méro pénem et vaborbactam) est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes causées ou suspectées d'être causées par des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes et sensibles à l'association méro pénem/vaborbactam :

- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), y compris la pyélonéphrite;
- Infections intra-abdominales compliquées (IIAc);
- Pneumonie nosocomiale, y compris la pneumonie sous ventilation assistée (PVA);
- Bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.
- Autres infections avec des options de traitement limitées.

Les organismes à Gram négatif comprennent les *Enterobacterales*, comme *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Spectre d'activité de l'association méro pénem/vaborbactam, 15 MICROBIOLOGIE](#)).

Pour limiter l'émergence de bactéries pharmacorésistantes et maintenir l'efficacité de VABOMERE et d'autres médicaments antibactériens, VABOMERE ne doit être utilisé pour traiter des infections que lorsque la sensibilité de la bactérie en cause a été confirmée ou est fortement soupçonnée. Il faut tenir compte des résultats des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont connus, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles informations, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

VABOMERE est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- Une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).
- Une hypersensibilité à tout autre agent antibactérien de type carbapénème.
- Une hypersensibilité grave (p. ex., réaction anaphylactique, réaction cutanée grave) à tout autre

type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (p. ex., pénicillines, céphalosporines ou monobactames).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients recevant un traitement par des antibiotiques de la famille des β -lactamines, y compris le méropénem pour injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Des crises convulsives et d'autres effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) ont été signalés pendant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- L'administration concomitante de méropénem pour injection et d'acide valproïque ou de divalproex sodique entraîne une réduction de la concentration sérique de l'acide valproïque, ce qui augmente potentiellement le risque de crises convulsives perthérapeutiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- VABOMERE doit être utilisé pour traiter les infections causées par des organismes aérobies à Gram négatif chez les patients adultes ayant des options thérapeutiques limitées seulement après consultation avec un professionnel de la santé ayant une expérience appropriée dans la prise en charge des maladies infectieuses.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose recommandée de VABOMERE est de 4 g (2 g de méropénem et 2 g de vaborbactam), administrée toutes les 8 heures par perfusion intraveineuse (i.v.) sur une période de 3 heures chez les patients âgés de 18 ans ou plus dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur ou égal à 50 mL/min/1,73 m². La durée maximale du traitement est de 14 jours.
- Insuffisance rénale

Un ajustement posologique est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui ont un DFGe inférieur à 50 mL/min/1,73 m². Le tableau 1 présente la posologie recommandée de VABOMERE chez les patients ayant divers degrés de fonction rénale. Pour les patients dont la fonction rénale change, il faut surveiller les concentrations de créatinine sérique et le DFGe au moins une fois par jour et ajuster la posologie de VABOMERE en conséquence.

Le méropénem et le vaborbactam sont éliminés par hémodialyse. Pour les patients sous hémodialyse, administrer VABOMERE après la séance d'hémodialyse.

Tableau 1 : Posologie de VABOMERE chez les patients atteints d'insuffisance rénale

DFGe ^a (mL/min/1,73 m ²)	Schéma posologique recommandé pour VABOMERE (méropénem et vaborbactam) ^{b,c,d}	Intervalle entre les doses
30 à 49	2 g de VABOMERE (1 g de méropénem et 1 g de vaborbactam)	Toutes les 8 heures
15 à 29	2 g de VABOMERE (1 g de méropénem et 1 g de vaborbactam)	Toutes les 12 heures
Moins de 15	1 g de VABOMERE (500 mg de méropénem et 500 mg de vaborbactam)	Toutes les 12 heures

^a Calculé à l'aide de la formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) comme suit : $DFGe \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{créatinine sérique})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$.

^b Toutes les doses de VABOMERE sont administrées par voie intraveineuse sur une période de 3 heures.

^c Les doses ajustées en fonction de l'insuffisance rénale doivent être administrées après une séance d'hémodialyse.

^d La durée totale du traitement est de 14 jours maximum.

- Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique menée avec une préparation intraveineuse de méropénem chez des patients atteints d'insuffisance hépatique a montré que la maladie hépatique n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du méropénem. Les études principales de phase III (505 et 506) ont exclu les patients présentant une maladie ou un dysfonctionnement hépatique important.

Le vaborbactam n'est pas métabolisé par le foie. Par conséquent, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effets sur la clairance systémique du méropénem et du vaborbactam.

- Enfants < 18 ans

L'innocuité et l'efficacité de VABOMERE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de VABOMERE n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

- Personnes âgées ≥ 65 ans

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

4.3 Reconstitution

Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.

La poudre pour solution VABOMERE doit être reconstituée et ensuite diluée avant l'utilisation.

Reconstitution

Pour préparer la dose requise pour la perfusion intraveineuse, reconstituez le nombre approprié de fioles, comme déterminé dans le tableau 2 ci-dessous. Prélevez 20 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP, d'un sac pour perfusion intraveineuse et reconstituez chaque fiole de VABOMERE. Seuls les sacs pour perfusion en polyoléfine sont actuellement acceptables pour l'administration.

Après avoir mélangé délicatement le produit pour le dissoudre, la solution reconstituée de

méropénem/vaborbactam aura une concentration de méropénem approximative de 0,05 g/mL et une concentration de vaborbactam appropriée de 0,05 g/mL. Le volume final est d'environ 21,3 mL. La solution reconstituée ne doit pas être injectée directement. La solution reconstituée doit être diluée avant la perfusion intraveineuse.

Dilution

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement dans un sac pour perfusion de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP, avant la perfusion intraveineuse. La perfusion intraveineuse de la solution diluée doit être effectuée dans les 4 heures si la solution est conservée à température ambiante (15 à 30 °C) ou dans les 22 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Pour diluer la solution reconstituée, retirer le contenu reconstitué complet ou partiel de chaque fiole et le remettre dans le sac pour perfusion conformément au tableau 2 ci-dessous.

Avant l'administration, il faut inspecter visuellement la solution diluée de VABOMERE pour déceler la présence de particules ou d'une décoloration (la couleur de la solution de perfusion de VABOMERE pour l'administration varie d'incolore à jaune clair). Jeter toute portion inutilisée après l'utilisation.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la reconstitution et la dilution.

VABOMERE n'est compatible qu'avec le chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

Tableau 2 : Reconstitution

Dose de VABOMERE (méropénem/vaborbactam)	Nombre de fioles à reconstituer pour une dilution ultérieure	Volume à prélever de chaque fiole reconstituée pour une dilution ultérieure	Volume du sac pour perfusion intraveineuse*	Concentration finale de VABOMERE pour la perfusion
4 g (2 g/2 g)	2 fioles	Tout le contenu (environ 21 mL)	250 mL	16 mg/mL
			500 mL	8 mg/mL
			1 000 mL	4 mg/mL
2 g (1 g/1 g)	1 fiole	Tout le contenu (environ 21 mL)	125 mL	16 mg/mL
			250 mL	8 mg/mL
			500 mL	4 mg/mL
1 g (500 mg/500 mg)	1 fiole	10,5 mL (jeter toute portion inutilisée)	70 mL	14,3 mg/mL
			125 mL	8 mg/mL
			250 mL	4 mg/mL

* Seuls les sacs pour perfusion en polyoléfine sont actuellement acceptables pour l'administration.

4.4 Administration

Utilisation par voie intraveineuse. VABOMERE est administré par perfusion intraveineuse sur une

période de 3 heures.

4.5 Dose oubliée

Si vous pensez avoir oublié une dose, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible dans la pratique après l'heure prévue et les doses suivantes doivent être administrées à 8 heures d'intervalle à compter de l'heure de la dose révisée.

5 SURDOSAGE

En cas de surdose, il faut cesser l'administration de VABOMERE et instaurer un traitement de soutien général.

L'expérience limitée dont on dispose concernant les effets indésirables du méropénem après sa mise en marché indique que lorsque des effets indésirables surviennent après une surdose, ils correspondent au profil d'effets indésirables décrit à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), sont généralement de gravité légère et disparaissent avec l'arrêt du médicament ou la réduction de la dose.

Les études montrent que le méropénem et le vaborbactam sont tous deux facilement dialysables et efficacement éliminés par hémodialyse; toutefois, aucune information n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter un surdosage.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour solution, 1 g de méropénem (sous forme de méropénem trihydraté) et 1 g de vaborbactam par fiole	Carbonate de sodium

VABOMERE est offert sous forme d'une poudre pour solution stérile, blanche à jaune clair, dans une fiole à dose unique. Chaque fiole contient 1 000 mg de méropénem et 1 000 mg de vaborbactam dans une fiole en verre transparent de type I de 50 mL, munie d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 20 mm et scellée par une capsule amovible en aluminium de 20 mm. Le médicament est offert en boîtes de 6 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients qui recevaient un traitement par des antibiotiques de la famille des β -lactamines, y compris le méropénem pour injection. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). On a signalé des cas de réactions graves chez des personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline lorsqu'elles étaient traitées par un autre antibiotique de la famille des β -lactamines. Avant d'instaurer un traitement par le méropénem pour injection, il convient de se renseigner soigneusement sur les réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines et aux céphalosporines, ainsi qu'à d'autres antibiotiques de la famille des β -lactamines et d'autres allergènes. En cas de réaction allergique au méropénem pour injection, l'administration du médicament doit être immédiatement arrêtée. **Les réactions anaphylactiques doivent être immédiatement avec de l'épinéphrine. Il peut également être nécessaire d'administrer de l'oxygène, des stéroïdes par voie intraveineuse et des antihistaminiques et, au besoin, de dégager les voies respiratoires en ayant recours à l'intubation.**

Des réactions indésirables cutanées graves (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), l'érythème polymorphe (EP) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été signalées chez des patients qui recevaient du méropénem, un composant du VABOMERE. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par VABOMERE doit être immédiatement arrêté et un autre traitement doit être envisagé.

Neurologique

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été signalées pendant le traitement par le méropénem, un composant de VABOMERE. D'après l'expérience dont on dispose avec le méropénem, une diminution de la fonction rénale et des lésions du système nerveux central peuvent accentuer le risque de convulsions.

Les patients présentant des troubles convulsifs connus doivent poursuivre le traitement anticonvulsivant. Les patients qui développent des tremblements focaux, des myoclonies ou des convulsions doivent être évalués neurologiquement et traités au moyen d'anticonvulsivants s'ils n'en prennent pas déjà. Au besoin, la dose de méropénem/vaborbactam doit être ajustée en fonction de la fonction rénale. Autrement, le traitement par l'association méropénem/vaborbactam devrait être arrêté.

Utilisation concomitante d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide (voir la section 9 : Interactions médicamenteuses, 9.3 Interactions médicament-médicament)

Des rapports de cas publiés dans la littérature ont révélé que l'administration concomitante de carbapénèmes, y compris du méropénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique pouvait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. Les concentrations d'acide valproïque peuvent descendre sous la plage thérapeutique en raison de cette interaction, ce qui augmente le risque de crises convulsives per thérapeutiques. D'autres agents antibactériens que les carbapénèmes devraient être envisagés pour traiter des

infections chez les patients dont les crises convulsives sont bien maîtrisées par l'acide valproïque ou le divalproex sodique. Si l'administration de VABOMERE est nécessaire, un traitement anticonvulsivant additionnel devrait être envisagé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines n'a été menée. Toutefois, lorsque l'on conduit un véhicule ou que l'on utilise des machines, il faut tenir compte du fait que des céphalées, une paresthésie et des convulsions ont été rapportées avec le méropénem pour injection.

Gastro-intestinal

- Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalés avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris VABOMERE. La DACD se présente sous des formes de gravité allant d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Le traitement par des agents antibactériens altère la flore normale du côlon, ce qui entraîne la prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les isolats de *C. difficile* produisant des hypertoxines augmentent la morbidité et la mortalité, car ces infections peuvent être réfractaires à un traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. Le diagnostic de DACD doit être envisagé chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'un agent antibactérien. Des antécédents médicaux minutieux sont nécessaires puisque des cas de DACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Si un diagnostic de DACD est soupçonné ou confirmé, l'utilisation continue d'un médicament antibactérien non dirigé contre *C. difficile* pourrait devoir être interrompue. Selon le tableau clinique, les mesures à prendre comprennent l'administration adéquate de liquides et d'électrolytes, la prise de suppléments protéinés, l'instauration d'un traitement avec un agent antibactérien pour *C. difficile* et une évaluation chirurgicale.

- Hémorragie gastro-intestinale

Une hémorragie gastro-intestinale a été observée avec le traitement par VABOMERE, y compris un cas mortel avec l'utilisation concomitante d'héparine. Une hémorragie gastro-intestinale peut exiger l'arrêt du traitement ainsi que la prise d'autres mesures appropriées.

Généralités

Apport contrôlé en sodium

VABOMERE contient 250 mg de sodium par fiole. Cela équivaut à 12,5 % de l'apport quotidien maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte, ce qui pourrait être pertinent pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou qui, pour d'autres raisons, doivent limiter leur apport en sodium.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La fonction hépatique doit être surveillée pendant le traitement par l'association méropénem/vaborbactam, en particulier chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants.

Surveillance et tests de laboratoire

Le traitement par l'association méropénem/vaborbactam peut entraîner des résultats positifs au test de Coombs direct ou indirect, comme observé avec le méropénem.

Rénal

Un ajustement posologique est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Sensibilité/résistance

- Limites des données cliniques

Infections des voies urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite aiguë (IVUc/PA) :

L'utilisation de VABOMERE pour traiter les patients atteints d'infections des voies urinaires compliquées et de pyélonéphrite aiguë repose sur l'expérience avec le méropénem seul, les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'association méropénem/vaborbactam, le traitement par VABOMERE des IVUc/PA sensibles au méropénem et l'expérience limitée avec le traitement par VABOMERE des infections à *Enterobacterales* résistantes aux carbapénèmes, y compris les IVUc/PA.

Infections intra-abdominales compliquées (IIAc) : L'utilisation de VABOMERE pour traiter les patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées repose sur l'expérience avec le méropénem seul, les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'association méropénem/vaborbactam et l'expérience limitée avec le traitement par VABOMERE des infections à *Enterobacterales* résistantes aux carbapénèmes, y compris les IIAc.

Pneumonie nosocomiale, y compris la pneumonie sous ventilation assistée : L'utilisation de VABOMERE pour traiter les patients atteints d'une pneumonie nosocomiale, y compris une pneumonie sous ventilation assistée, repose sur l'expérience avec le méropénem seul, les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'association méropénem/vaborbactam et l'expérience limitée avec le traitement par VABOMERE des infections à *Enterobacterales* résistantes aux carbapénèmes, y compris la pneumonie nosocomiale.

Patients ayant des options de traitement limitées : L'utilisation de VABOMERE pour traiter les patients qui sont atteints d'infections causées par des organismes bactériens et qui ont des

options de traitement limitées repose sur les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'association méropénem/vaborbactam et sur l'extrapolation de données limitées provenant de l'étude 506, laquelle est décrite à la section 14 : ESSAIS CLINIQUES.

- Spectre d'activité de l'association méropénem/vaborbactam

Les carbapénémases sensibles à VABOMERE comprennent les carbapénémases des classes A et C d'Amblar, comme *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase (KPC), mais pas celles des classes B et D d'Amblar, comme les types New Delhi métallo (NDM), l'imipénémase (IMP) et l'oxacillinase (OXA) (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

VABOMERE n'a pas d'activité contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et le *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méthicilline (SERM) ou les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Des agents antibactériens alternatifs ou additionnels doivent être utilisés lorsqu'on sait ou soupçonne que ces agents pathogènes contribuent au processus infectieux.

- Micro-organismes non sensibles

L'utilisation de VABOMERE peut entraîner la prolifération d'organismes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou la prise d'autres mesures appropriées.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries pharmacorésistantes

Le fait de prescrire VABOMERE à un patient en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement suspectée est peu susceptible de lui procurer des bienfaits et risque d'entraîner l'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

Thrombocytopénie

Dans des cas aigus de thrombocytopénie avec le méropénem, les cliniciens doivent être conscients de la thrombocytopénie immunitaire induite par le médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée antérieure à la mise en marché et que peu de données de pharmacovigilance (moins de 300 issues de grossesse) sur l'utilisation de l'association méropénem/vaborbactam chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité reproductive.

Le méropénem peut traverser la barrière placentaire.

La décision de traiter l'infection d'une personne enceinte par VABOMERE doit tenir compte de l'efficacité potentielle de VABOMERE ainsi que du potentiel indéfini de toxicité reproductive.

7.1.2 Allaitement

Il a été rapporté que le méropénem est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On ignore si le vaborbactam est excrété dans le lait maternel chez l'humain.

L'association méropénem/vaborbactam ne devrait pas être utilisée chez les femmes qui allaitent à moins que les bienfaits potentiels ne l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Chez les patients âgés, aucun ajustement de la dose recommandée n'est nécessaire.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'étude 505, au sein des groupes méropénem-vaborbactam et pipéracilline-tazobactam, respectivement, les proportions de patients ayant présenté un événement indésirable (EI : 39,0 % et 35,5 %), un EI lié au médicament à l'étude (15,1 % et 12,8 %), un EI grave (2,6 % et 4,8 %) ou un EI mettant la vie en danger (1,1 % et 0 %) étaient similaires. Le nombre de patients décédés (0,7 % dans chaque groupe), ayant présenté un événement indésirable grave (4,0 % et 4,4 %) ou un événement indésirable qui a entraîné l'arrêt du médicament à l'étude (2,6 % et 5,1 %) ou le retrait de l'étude (1,1 % dans chaque groupe) était similaire entre les groupes de traitement (voir le tableau 4).

Les céphalées, toutes d'intensité légère ou modérée, étaient l'effet indésirable le plus souvent signalé avec l'association méropénem-vaborbactam (chez 8,8 % des patients traités), et aucun patient n'a arrêté le traitement à l'étude en raison de céphalées. La phlébite et les réactions au point de perfusion étaient également fréquentes, signalées chez 4,4 % des patients. On a signalé une réaction à la perfusion de VABOMERE mettant la vie en danger et une autre grave.

Dans l'étude 506, au sein de la population évaluée pour l'innocuité (identique à la population en intention de traiter modifiée [IDTM]), l'association méropénem/vaborbactam a été associée à moins d'événements indésirables survenus pendant le traitement (EIST) (84,0 % vs 92,0 %), d'EIST graves [14,0 % vs 28,0 %], d'EIST liés au médicament [24,0 % vs 44,0 %] et d'EI graves [34,0 % vs 44,0 %] que le meilleur traitement disponible (MTD). Avec l'association méropénem-vaborbactam, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les infections fongiques opportunistes (16 %), les hémorragies gastro-intestinales (14 %), les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (12 %), la diarrhée (12 %) et l'hypokaliémie (10 %). Une hémorragie gastro-intestinale associée à l'utilisation concomitante d'héparine s'est avérée mortelle.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de VABOMERE a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques de phase III à répartition aléatoire. L'étude 505 était un essai clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par traitement actif sur les infections des voies urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite. L'étude 506 était un essai clinique ouvert à répartition aléatoire mené chez des patients atteints d'infections graves (y compris les infections des voies urinaires compliquées, les infections intra-abdominales compliquées, la pneumonie nosocomiale et la pneumonie sous ventilation assistée) causées par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) connues ou suspectées. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Effets indésirables courants

Dans l'étude 505, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 2\%$ dans le groupe VABOMERE) étaient les céphalées, la diarrhée et la phlébite/réaction au point de perfusion (Tableau 4).

Dans l'étude 506, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ dans le groupe VABOMERE) étaient les infections fongiques opportunistes, les hémorragies gastro-intestinales, la diarrhée, les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif et l'hypokaliémie (Tableau 5).

Tableau 4 : Effets indésirables courants ($\geq 1\%$) (population évaluée pour l'innocuité) dans l'étude 505

	Méropénem-vaborbactam (N = 272) n (%)	Pipéracilline/tazobactam (N = 273) n (%)
Céphalées	24 (8,8)	12 (4,4)
Phlébite/réaction au point de perfusion ¹	12 (4,4)	2 (0,7)
Diarrhée	9 (3,3)	12 (4,4)
Hypersensibilité ²	5 (1,8)	5 (1,8)
Nausées	5 (1,8)	4 (1,5)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	5 (1,8)	1 (0,4)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif ³	4 (1,5)	1 (0,4)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	4 (1,5)	2 (0,7)

Pyrexie	4 (1,5)	2 (0,7)
Hypokaliémie	3 (1,1)	4 (1,5)
Candidose vulvovaginale ou buccale	3 (1,1)	1 (0,4)

¹ La phlébite/réaction au point de perfusion comprend ce qui suit : érythème au point de perfusion, extravasation, phlébite, thrombose et phlébite.

² L'hypersensibilité comprend ce qui suit : hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactique, éruption cutanée, urticaire et bronchospasme.

³ Les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif comprennent ce qui suit : arthralgie, douleurs dorsales, costochondrite, faiblesse musculaire et douleurs musculo-squelettiques.

Le pourcentage est calculé en utilisant le nombre de sujets dans l'en-tête de colonne comme dénominateur.

* Ce tableau décrit les taux observés d'événements indésirables survenus pendant le traitement (EIST) qui sont raisonnablement susceptibles d'être associés au médicament.

Tableau 5 : Effets indésirables fréquents (≥ 4 % des patients traités par l'association méropénem-vaborbactam) (population d'évaluation de l'innocuité) dans l'étude 506

Terme privilégié	Tous les patients	
	Méropénem-vaborbactam (N = 50) n (%)	MTD (N = 25) n (%)
Infections fongiques opportunistes ¹	8 (16,0)	1 (4,0)
Hémorragie gastro-intestinale ²	7 (14,0)	0 (0 %)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif ³	6 (12,0)	0 (0,0)
Diarrhée	6 (12,0)	4 (16,0)
Hypokaliémie	5 (10,0)	2 (8,0)
Hypotension	4 (8,0)	3 (12,0)
Vomissements	4 (8,0)	0 (0,0)
Hypoglycémie	4 (8,0)	0 (0,0)
Hypomagnésémie ⁴	4 (8,0)	1 (4,0)
Tremblements	3 (6,0)	1 (4,0)
Leucopénie	2 (4,0)	1 (4,0)
Hyperbilirubinémie	2 (4,0)	0 (0,0)
Nausées	2 (4,0)	2 (8,0)
Distension abdominale	2 (4,0)	0 (0,0)
Thrombocytopénie	2 (4,0)	2 (8,0)

Terme privilégié	Tous les patients	
	Méropénem-vaborbactam (N = 50) n (%)	MTD (N = 25) n (%)
Céphalées	2 (4,0)	0 (0,0)
Hypothermie	2 (4,0)	0 (0,0)
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	1 (2,0)	2 (8,0)

¹ Les infections fongiques opportunistes comprennent ce qui suit : candidose systémique, candidose buccale, candidose vulvovaginale, fongémie, infection fongique de plaie.

² L'hémorragie gastro-intestinale comprend ce qui suit : hémorragie gastro-intestinale, hématochézie, méléna, hémorragie rectale et colite ischémique.

³ Les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif comprennent ce qui suit : douleurs dorsales, myalgie, arthrite, douleurs thoraciques musculo-squelettiques et douleurs aux extrémités.

⁴ Comprend un événement avec le terme privilégié de diminution du magnésium sanguin.

* Ce tableau décrit les taux observés d'événements indésirables survenus pendant le traitement (EIST) qui sont raisonnablement susceptibles d'être associés au médicament.

Le pourcentage a été calculé en utilisant le nombre de sujets dans l'en-tête de colonne comme dénominateur. MTD = meilleur traitement disponible.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients ayant reçu VABOMERE dans les études 505 et 506, des essais de phase III :

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, lymphopénie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : gêne thoracique.

Affections gastro-intestinales : cholédocholithiase, douleur abdominale.

Infections et infestations : pharyngite.

Investigations : augmentation de la créatine phosphokinase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hyperkaliémie, hyperglycémie.

Affections du système nerveux : étourdissements, tremblements, paresthésie, léthargie.

Affections psychiatriques : hallucinations, insomnie.

Affections du rein et des voies urinaires : azotémie, insuffisance rénale.

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde, hypotension, douleur vasculaire.

Autres effets indésirables associés au méropénem

D'autres effets indésirables rapportés avec le méropénem seul, mais qui n'ont pas été signalés chez les patients traités par VABOMERE dans les essais cliniques de phase III, sont énumérés ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, agranulocytose, éosinophilie, neutropénie.

Investigations : Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, temps de prothrombine anormal.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Œdème périphérique.

Affections du système nerveux : agitation, convulsions, hallucinations, neuropathie, altération du goût.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Selon les données disponibles provenant de tests *in vitro* et *in vivo*, le méropénem et le vaborbactam présentent tous deux un faible risque d'interactions métaboliques médicament-médicament. Le méropénem est hydrolysé en un métabolite inactif qui représente environ 28 % de la dose éliminée dans l'urine. Le vaborbactam n'est pas métabolisé. Les données provenant de tests *in vitro* indiquent un potentiel d'induction du CYP1A2 (méropénem), du CYP3A4 (méropénem et vaborbactam) et potentiellement d'autres enzymes et transporteurs régulés par le récepteur PXR (méropénem et vaborbactam). Il a été déterminé que l'administration concomitante de probénécide et de méropénem pouvait entraîner une réduction de la clairance de ce dernier. Une réduction du métabolisme de l'acide valproïque a été signalée avec plusieurs carbapénèmes, y compris le méropénem.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Probénécide : Il a été déterminé que l'administration concomitante de probénécide et de méropénem pouvait entraîner une réduction de la clairance de ce dernier. Le probénécide est un inhibiteur bien établi des transporteurs d'anions organiques et peut réduire la clairance de nombreux médicaments de la famille des bêta-lactamines soumis à une sécrétion tubulaire, y compris les carbapénèmes. Étant donné qu'il a le potentiel de réduire la clairance du méropénem, le probénécide n'est pas recommandé chez les patients recevant le méropénem ou l'association méropénem-vaborbactam.

Acide valproïque : Une interaction médicament-médicament pharmacocinétique importante chez l'humain avec l'acide valproïque a été décrite avec plusieurs carbapénèmes, y compris le méropénem. L'administration concomitante entraîne une réduction rapide des concentrations sériques d'acide valproïque, ce qui a souvent provoqué une diminution de l'efficacité de l'acide valproïque et la survenue de crises convulsives perthérapeutiques. L'acide valproïque subit une glucuronidation dans le foie. L'inhibition d'une hydrolase responsable de la conversion de l'acide valproïque-glucuronide en acide valproïque dans le foie a été identifiée comme étant le mécanisme de réduction des concentrations sériques d'acide valproïque avec l'administration concomitante de carbapénèmes. Compte tenu de la réduction des taux d'acide valproïque et du risque potentiel de crises convulsives, l'administration concomitante d'acide valproïque avec le méropénem ou avec l'association méropénem-vaborbactam n'est pas recommandée. Si l'administration de l'association méropénem-vaborbactam est nécessaire, un traitement anticonvulsivant additionnel devrait être envisagé.

Potentiel de VABOMERE d'interagir avec d'autres médicaments : Lors de l'administration concomitante de VABOMERE avec des produits médicaux qui sont principalement métabolisés par le CYP1A2, le CYP3A4, le CYP2C et/ou qui sont des substrats des transporteurs de la P-gp, il existe un risque potentiel d'interaction pouvant entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité du ou des médicaments administrés en concomitance.

Lorsque VABOMERE est administré en concomitance avec les substrats du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2C et/ou de la P-gp, consulter la monographie de produit de ces médicaments concomitants pour obtenir des directives sur la nécessité d'ajuster la posologie et/ou de surveiller fréquemment la concentration du médicament lorsqu'il est administré avec un ou plusieurs inducteurs faibles du CYP.

Lors de l'administration concomitante de VABOMERE avec des produits médicinaux qui sont des substrats des transporteurs OAT3, il existe un risque potentiel d'interaction pouvant entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et de l'activité du ou des médicaments administrés en concomitance. Lorsque VABOMERE est administré en concomitance avec un ou plusieurs substrats de l'OAT3, consulter la monographie de produit de ces médicaments concomitants pour obtenir des directives sur la nécessité d'ajuster la posologie et/ou de surveiller fréquemment la concentration du médicament lorsqu'il est administré avec un ou plusieurs inhibiteurs de l'OAT3.

Contraceptifs hormonaux : Les contraceptifs hormonaux (p. ex., contraceptifs oraux combinés contenant un progestatif et un œstrogène) sont métabolisés par le CYP3A et d'autres enzymes régulées par le récepteur pregnane X (*pregnane X receptor*, PXR). Par conséquent, la concentration sanguine et l'efficacité des contraceptifs hormonaux peuvent être réduites lorsqu'ils sont utilisés avec VABOMERE. Il est recommandé que les patientes qui prennent des contraceptifs hormonaux utilisent d'autres méthodes de contraception non hormonales efficaces ou des méthodes contraceptives additionnelles lorsqu'elles sont traitées en concomitance avec VABOMERE.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le méropénem, en se fixant aux protéines essentielles de liaison aux pénicillines (PLP) et en bloquant l'activité de ces protéines, exerce une activité bactéricide qui se traduit par l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire du peptidoglycane.

Le vaborbactam est un inhibiteur non bêta-lactame des bêta-lactamases à sérine des classes A et C, y compris *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase (KPC). Il agit en formant un adduit covalent avec des bêta-lactamases et est stable à une hydrolyse médiée par les bêta-lactamases. Le vaborbactam n'a aucune activité antibactérienne.

10.2 Pharmacodynamie

Comme pour les autres antibactériens de la famille des bêta-lactamines, il a été démontré que le pourcentage de temps d'un intervalle d'administration pendant lequel la concentration plasmatique

non liée du méropénem dépasse la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'association méropénem-vaborbactam contre l'organisme infecté présente la meilleure corrélation avec l'efficacité chez les modèles animaux et *in vitro* d'infection. Le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) du vaborbactam plasmatique non lié sur 24 heures à la CMI de l'association méropénem-vaborbactam est l'indice qui prédit le mieux l'efficacité du vaborbactam en association avec le méropénem chez les modèles animaux et *in vitro* d'infection.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens du méropénem et du vaborbactam chez des adultes en bonne santé ayant une fonction rénale normale après la perfusion pendant 3 heures d'une dose unique ou de doses multiples de 4 grammes de VABOMERE (2 grammes de méropénem et 2 grammes de vaborbactam) administrées toutes les 8 heures sont résumés dans le tableau 6.

Les paramètres pharmacocinétiques du méropénem et du vaborbactam étaient similaires pour l'administration d'une dose unique et de doses multiples de VABOMERE.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne [écart-type]) du méropénem et du vaborbactam après l'administration de 4 grammes de VABOMERE (2 grammes de méropénem et 2 grammes de vaborbactam) par perfusion de 3 heures chez des sujets adultes en bonne santé

Paramètre	Méropénem		Vaborbactam	
	Dose unique de 4 grammes ^a de VABOMERE (N = 8)	Doses multiples de 4 grammes ^a de VABOMERE administrées toutes les 8 heures pendant 7 jours (N = 8)	Dose unique de 4 grammes ^a de VABOMERE (N = 8)	Doses multiples de 4 grammes ^a de VABOMERE administrées toutes les 8 heures pendant 7 jours (N = 8)
C _{max} (mg/L)	46,0 (5,7)	43,4 (8,8)	50,7 (8,4)	55,6 (11,0)
CL (L/h)	14,6 (2,7)	15,1 (2,8)	12,3 (2,2)	10,9 (1,8)
ASC (mg•h/L) ^b	142,0 (28,0)	138,0 (27,7)	168,0 (32,2)	196,0 (36,7)
T _{1/2} (h)	1,50 (1,0)	1,22 (0,3)	1,99 (0,8)	1,68 (0,4)

C_{max} = concentration maximale observée; CL = clairance plasmatique; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; T_{1/2} = demi-vie.

^a 2 grammes de méropénem et 2 grammes de vaborbactam administrés en une perfusion de 3 heures.

^b ASC_{0-inf} rapportée pour l'administration d'une dose unique; ASC₀₋₈ rapportée pour l'administration de doses multiples; l'ASC₀₋₂₄ est de 414 mg•h/L pour le méropénem et de 588 mg•h/L pour le vaborbactam.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps du méropénem et du vaborbactam ont augmenté proportionnellement avec la dose dans la plage posologique étudiée (1 gramme à 2 grammes pour le méropénem et 0,25 gramme à 2 grammes pour le vaborbactam) lorsqu'ils étaient administrés en une seule perfusion intraveineuse de 3 heures. Il n'y a aucune accumulation de méropénem ou de vaborbactam après plusieurs perfusions intraveineuses administrées toutes les 8 heures pendant 7 jours chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de population (moyenne [écart-type]) du méropénem et du vaborbactam après l'administration de 4 grammes de VABOMERE (2 grammes de méropénem et 2 grammes de vaborbactam) par perfusion de 3 heures chez des patients*

Paramètre	Méropénem	Vaborbactam
C _{max} (mg/L)	57,3 (23,0)	71,3 (28,6)
ASC ₀₋₂₄ , jour 1 (mg•h/L)	637 (295)	821 (369)
ASC ₀₋₂₄ , état d'équilibre (mg•h/L)	650 (364)	835 (508)
CL (L/h)	10,5 (6,4)	7,95 (4,3)
T _{1/2} (h)	2,30 (2,5)	2,25 (2,1)

* 2 grammes de méropénem et 2 grammes de vaborbactam administrés en une perfusion de 3 heures.

Absorption

VABOMERE est administré par perfusion intraveineuse.

Distribution

Le méropénem pénètre bien dans la plupart des liquides et tissus organiques, y compris le liquide céphalorachidien. Une étude sur le vaborbactam radiomarqué administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes à des rats Sprague-Dawley a révélé que le vaborbactam était largement distribué dans les tissus. La concentration tissulaire moyenne la plus élevée dérivée du médicament a été observée dans les reins, la prostate, la vessie, la vésicule séminale et le foie, et la plus faible dans la moelle épinière et le cerveau. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre était similaire pour le méropénem (20,2 L) et le vaborbactam (18,6 L), ce qui indique que les deux composés se répartissent dans un volume de distribution compatible avec le compartiment liquidien extracellulaire.

Le méropénem est détectable à de très faibles concentrations dans le lait maternel chez les animaux. L'association méropénem/vaborbactam ne devrait pas être utilisée chez les femmes qui allaitent à moins que les bienfaits potentiels ne l'emportent sur les risques possibles pour les enfants allaités.

La liaison aux protéines plasmatiques du méropénem et du vaborbactam est d'environ 2 % et 33 %, respectivement.

Métabolisme

En tant que voie mineure d'élimination, le méropénem est métabolisé par hydrolyse du cycle bêta-lactame, générant un métabolite microbiologiquement inactif (« lactame ouvert » du méropénem), ce qui représente environ 28 % d'une dose de méropénem.

Le vaborbactam n'est pas métabolisé.

Élimination

Le méropénem et le vaborbactam sont tous deux principalement excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Environ 40 à 60 % de la dose de méropénem est excrétée sous forme inchangée dans les 24 à 48 heures, et un autre 25 % est récupéré sous forme de métabolite microbiologiquement inactif (« lactame ouvert »). L'élimination fécale ne représente qu'environ 2 % de la dose. Pour le vaborbactam, 75 % à 95 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine sur une période de 24 à 48 heures.

Le méropénem et le vaborbactam sont éliminés rapidement. Chez les sujets normaux en bonne santé, la demi-vie d'élimination terminale du méropénem et du vaborbactam était d'environ 1,0 h et 1,3 h, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

- **Sexe**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

- **Origine ethnique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique.

- **Femmes enceintes**

La décision de traiter l'infection d'une personne enceinte par VABOMERE doit tenir compte de l'efficacité potentielle de VABOMERE ainsi que du potentiel indéfini de toxicité reproductive.

- **Allaitement**

Il a été rapporté que le méropénem est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On ignore si le vaborbactam est excrété dans le lait maternel chez l'humain. L'association méropénem/vaborbactam ne devrait pas être utilisée chez les femmes qui allaitent à moins que les bienfaits potentiels ne l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant.

- **Insuffisance hépatique**

Une étude pharmacocinétique menée avec une préparation intraveineuse de méropénem chez des patients atteints d'insuffisance hépatique a montré que la maladie hépatique n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du méropénem.

Le vaborbactam n'est pas métabolisé par le foie. Par conséquent, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effets sur la clairance systémique du méropénem et du vaborbactam.

- **Insuffisance rénale**

Des études pharmacocinétiques sur le méropénem et le vaborbactam effectuées chez des patients atteints d'insuffisance rénale ont montré une corrélation entre la clairance plasmatique du méropénem et du vaborbactam et la clairance de la créatinine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les fioles de VABOMERE à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Après la reconstitution

La fiole reconstituée doit être immédiatement diluée.

Après la dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant jusqu'à 4 heures à température ambiante (entre 15 et 30 °C) ou pendant 22 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après la reconstitution et la dilution.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune manipulation particulière de VABOMERE n'est requise.

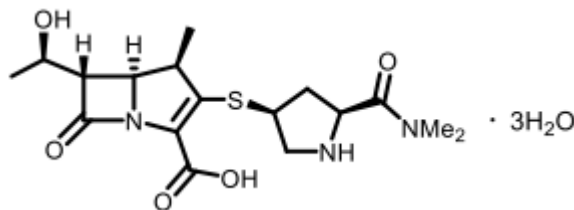
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre	Méropénem trihydraté
Nom chimique	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-[[[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(diméthylcarbamoyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1 <i>R</i>)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-acide carboxylique, trihydraté
Formule moléculaire	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₅ ·3H ₂ O
Masse moléculaire	437,52 (trihydraté) 383,47 (anhydre)

Formule de structure

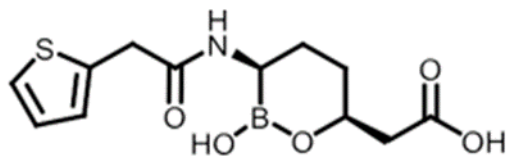


Propriétés physicochimiques	Le méropénem trihydraté est une poudre cristalline blanche à jaune clair. Peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %) et dans le chlorure de méthylène.
-----------------------------	--

Substance pharmaceutique

Nom propre / Nom usuel	Vaborbactam
Nom chimique	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-hydroxy-3-[[2-(2-thienyl)acetyl]amino]-1,2-oxaborinane-6-acide acétique
Formule moléculaire et masse moléculaire	C ₁₂ H ₁₆ BNO ₅ S 297,14

Formule de structure



Propriétés	Le vaborbactam est un solide cristallin blanc à blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans le méthanol. Il est
------------	--

physicochimiques

essentiellement insoluble dans d'autres solvants organiques. Le vaborbactam est non hygroscopique et ne nécessite aucune protection spéciale contre l'humidité pendant la manipulation, l'expédition ou l'entreposage.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

- Infections causées ou suspectées d'être causées par des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes et sensibles à l'association méropénem/vaborbactam

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
505	Étude de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire (1:1), à double insu, à double placebo et à groupes parallèles	<ul style="list-style-type: none">• Méropénem 2 g-vaborbactam 2 g administré par perfusion i.v. pendant 3 heures toutes les 8 heures pendant un maximum de 10 jours• Pipéracilline 4 g/tazobactam 0,5 g administré par perfusion i.v. pendant 30 minutes plus solution saline normale administrée par perfusion i.v. pendant 3 heures toutes les 8 heures pendant un maximum de 10 jours Après ≥ 15 doses administrées par voie i.v., les sujets pouvaient passer à la lévofloxacine par voie orale (500 mg toutes les 24 h) pour terminer un cycle de traitement total (voie i.v. plus voie orale) de 10 jours. Le traitement pouvait durer jusqu'à 14 jours si cliniquement indiqué chez les sujets atteints de bactériémie concomitante.	N = 545	52,8 ans (18 à 94 ans)	M = 184, F = 361

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
506	Étude ouverte de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire (2:1)	<ul style="list-style-type: none"> • Méropénem 2 g- vaborbactam 2 g administré par perfusion i.v. pendant 3 heures toutes les 8 heures pendant un maximum de 14 jours • Meilleur traitement disponible avec les antibiotiques suivants administrés par voie i.v. en association ou seuls pendant un maximum de 14 jours : carbapénème (méropénem, ertapénem ou imipénem), tigécycline, colistine, aminosides (amikacine, tobramycine ou gentamicine), polymyxine B et ceftazidime-avibactam 	N = 75	63,5 ans (29 à 88 ans)	M = 43, F = 32

L'étude 505, une étude de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, a comparé l'efficacité et l'innocuité de VABOMERE à celles de l'association pipéracilline-tazobactam chez des adultes atteints d'une infection des voies urinaires compliquée (IVUc, 223/545) et d'une pyélonéphrite aiguë (PA, 322/545) de novembre 2014 à avril 2016. L'étude 505 a exclu les patients répondant aux critères suivants : infections des voies urinaires non compliquées, abcès corticomédullaire périnéphrique ou rénal, prostatite bactérienne, polykystose rénale, reflux vésico-urétéral chronique, clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min, hémodialyse, greffe rénale antérieure ou planifiée, cystectomie ou chirurgie de la boucle iléale, dysfonctionnement du foie, hyperbilirubinémie (> 1,5 fois la limite supérieure de la normale, LSN), augmentation des transaminases hépatiques > 3 fois la LSN, thrombocytopenie (< 60,000 plaquettes/mm³), antécédents de crises convulsives, immunodéficience, signes de septicémie grave, Score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) > 30 %, ou dont on pensait qu'ils n'allaient pas survivre pendant la durée prévue de l'étude.

Un des critères principaux d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients ayant obtenu un succès global (guérison clinique ou amélioration et éradication microbiologique de > 10⁵ CFU/mL à < 10⁴ CFU/mL) à la fin du traitement intraveineux (i.v.) dans la population en intention de traiter modifiée microbiologique (IDTMm) (patients ayant reçu le médicament à l'étude et présentant un uropathogène au début de l'étude). L'autre critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant une éradication microbienne à < 10³ CFU/mL au test de guérison, une semaine après la fin du traitement i.v., dans les populations IDTMm et évaluables sur le plan microbien.

Dans la population IDTM, environ 93 % des patients étaient de race blanche et 66 % étaient des femmes. L'âge moyen était de 54 ans, 32 % et 42 % des patients étant âgés de plus de 65 ans dans les groupes de traitement recevant VABOMERE et l'association pipéracilline/tazobactam, respectivement. L'indice de masse corporelle moyen était d'environ 26,5 kg/m² dans les deux groupes de traitement. Une bactériémie concomitante a été observée chez 12 (4 %) et 15 (5 %) patients au début de l'étude dans les groupes recevant VABOMERE et l'association pipéracilline/tazobactam, respectivement. 16 % des patients étaient atteints de diabète sucré au début de l'étude. Dans l'ensemble, dans les deux groupes de traitement, 59 % des patients présentaient une pyélonéphrite et 40 % des patients présentaient une infection des voies urinaires compliquée (IVUc). 21 % des patients présentaient une IVUc avec une source d'infection amovible et 19 % présentaient une IVUc avec une source d'infection non amovible.

La durée moyenne du traitement i.v. dans les deux groupes de traitement était de 8 jours et la durée totale moyenne du traitement (i.v. et oral) était de 10 jours. Environ 10 % des patients de chaque groupe de traitement dans la population IDTMm présentaient un agent pathogène résistant à la lévofloxacine au début de l'étude et avaient reçu de la lévofloxacine comme traitement oral de substitution. Ces patients n'ont pas été exclus des analyses principales.

Les agents pathogènes les plus courants au début de l'étude dans les deux groupes de traitement (> 2 %) étaient *Escherichia coli* (65 %), *Klebsiella pneumoniae* (16 %), *Enterococcus faecalis* (7 %), *Proteus mirabilis* (5 %), *Enterobacter cloacae* spp. complexe (4 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (4 %). Parmi les 272 patients traités par VABOMERE, les isolats de 3 patients étaient résistants au méropénem : un isolat de *Klebsiella pneumoniae* avec KPC (*Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase), un isolat de *Pseudomonas aeruginosa* sans carbapénémase et un isolat de *Pseudomonas aeruginosa* avec la carbapénémase IMP-1 de classe B d'Ambler.

Étant donné que seuls 3 patients traités par VABOMERE étaient résistants au méropénem et que seul 1 était porteur d'une carbapénémase qui devrait être inhibée par le vaborbactam, la population dans l'ensemble n'était pas représentative de l'indication approuvée. Cependant, les données de cette étude appuient l'innocuité de VABOMERE dans le traitement de l'IVUc et de la PA (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'étude 506 était une étude ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire menée de novembre 2014 à juin 2017 chez des patients adultes atteints d'infections causées ou suspectées d'être causées par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : infection des voies urinaires compliquée (IVUc), pyélonéphrite aiguë (PA), infection intra-abdominale compliquée (IIAc), pneumonie bactérienne nosocomiale (PBN), pneumonie bactérienne sous ventilation assistée (PBVA) ou bactériémie. La répartition aléatoire a été stratifiée par type d'infection (ci-dessus).

77 patients ont été sélectionnés et randomisés selon un rapport de 2:1 pour comparer l'efficacité de l'administration pendant de 7 à 14 jours de VABOMERE (n = 52) et du « meilleur traitement disponible » (MTD, n = 25) : c'est-à-dire un antibiotique en monothérapie ou des associations d'antibiotiques avec des carbapénèmes (méropénem, ertapénem ou imipénem), de la tigécycline, de la colistine, des aminosides (amikacine, tobramycine ou gentamicine), de la polymyxine B et de la ceftazidime-avibactam, avec des changements apportés au médicament à l'étude en fonction des antibiogrammes autorisés dans les 72 premières heures.

Les patients exclus avaient des antécédents d'hypersensibilité ou d'allergie significatives aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des infections associées aux dispositifs médicaux ou aux cathéters, une maladie mettant immédiatement la vie en danger, une endocardite, une méningite ou une ostéomyélite, ainsi qu'une maladie hépatique, hématologique ou immunologique importante, y compris des anomalies de laboratoire associées. Des infections connues ou suspectées par la New Delhi métallo-bêta-lactamase (NDM), la métallo-bêta-lactamase codée par l'intégrine de Vérone (VIM), l'imipénémase ou métallo-bêta-lactamase de type IMP et l'oxacillinase (OXA) (c.-à-d. des bêta-lactamases de classe B ou de classe D) étaient des critères d'exclusion, mais 13/52 et 6/25 patients traités par VABOMERE et le MTD en étaient porteurs, dont 5 patients traités par VABOMERE avec de telles carbapénémases de classe B ou D d'Amber.

Les critères d'évaluation principaux prévus étaient tous dans la population IDTM-ERCm (*patients randomisés au groupe du médicament à l'étude qui avaient reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude et qui présentaient un agent pathogène à Gram négatif n'étant pas sensible au méropénem*) : chez des patients atteints

- de pneumonie ou bactériémie, mortalité à 28 jours toutes causes confondues
- d'IVUc/PA, au test de guérison, avec la FDA, succès global (guérison clinique en fonction des signes et symptômes, et $< 10^4$ CFU/mL) et avec l'EMA, $< 10^3$ CFU/mL
- d'IIAc, guérison clinique au test de guérison

On a mis fin à l'étude prématurément après l'inscription de 75 patients, alors que la taille initiale prévue de l'échantillon était de 150. Les résultats ont montré des bienfaits avec VABOMERE par rapport au MTD. Compte tenu de la perte de puissance statistique en raison de la taille plus petite de l'échantillon, les analyses *a posteriori* ont considéré les patients dans leur ensemble.

77 patients ont été randomisés. 75 patients en intention de traiter modifiée (IDTM) ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude et ont constitué la base principale de l'analyse de l'innocuité. 54 patients en IDTM microbiologique (IDTM-microbiologique) répondaient aux critères IDTM et présentaient un agent pathogène à Gram négatif au début de l'étude. 47 patients en IDTM atteints d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes microbiologiques (IDTM-ERCm) répondaient aux critères IDTMm et présentaient des entérobactéries au début de l'étude considérées comme non sensibles au méropénem ou, si des tests pour le méropénem n'avaient pas été réalisés, comme résistantes à tous les carbapénèmes testés.

Dans la population en IDTM (n = 75), 34 (45 %) avaient une IVUc ou une PA, 27 (36 %) avaient une bactériémie, 7 (9 %) avaient une PBN/PBVA et 7 (9 %) avaient une IIAc. L'âge moyen était de 63 ans. 43 % étaient des femmes et 87 % étaient de race blanche. 73 % avaient un score Charlson de comorbidité de ≥ 5 , 43 % répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique, 37 % étaient diabétiques et 32 % étaient immunodéprimés.

Dans la population en IDTMm (n = 54), 81 % des patients avaient *Klebsiella pneumoniae*, 13 % *Escherichia coli*, 6 % *Enterobacter cloacae* spp. complexe, 4 % *Enterococcus faecalis*, 4 % *Proteus mirabilis*, 4 % *Pseudomonas aeruginosa*, 4 % *Serratia marcescens*, 2 % *Acinetobacter baumannii*-

calcoaceticus spp. complexe, et 2 % *Elizabethkingia meningoseptica*. À l'exception de 1 patient traité par le MTD et de 5 patients traités par VABOMERE ayant des carbapénémases des classes B et D d'Amblar, toutes les carbapénémases identifiées positivement dans ERC étaient des KPC.

Les résultats principaux *a priori* de l'étude 506 provenaient tous de la population en IDTM-ERCm.

Tableau 9 : Résultats de l'étude 506, critères d'évaluation principaux

Indications	Résultat	VABOMERE	MTD
PBN/PBVA/bactériémie	Mortalité à 28 jours	4/18 (22 %)	4/9 (44 %)
IVUc/PA	Succès global**	4/12 (33 %)	2/4 (50 %)
IIAc	Guérison clinique	2/2 (100 %)	0/2 (0 %)

IDTM-ERCm = population en intention de traiter modifiée atteinte d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes microbiologiques; PA = pyélonéphrite aiguë, IIAc = infection intra-abdominale compliquée; IVUc = infection des voies urinaires compliquée; PBN = pneumonie bactérienne nosocomiale; PBVA = pneumonie bactérienne sous ventilation assistée.

Compte tenu de la petite taille de l'échantillon, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 10 : Résultats de l'étude 506 pour toutes les indications (données agrégées)**

Résultat	Population	VABOMERE	MTD
Guérison clinique*	IDTM-ERCm (n = 47)	19/32 (59 %)	4/15 (27 %)
Mortalité toutes causes confondues au jour 28	IDTM-ERCm (n = 47)	5/32 (16 %)	5/15 (33 %)
Mortalité dans l'étude	innocuité (n = 75)	10/50 (20 %)	6/25 (24 %)

* au test de guérison : une semaine après le traitement par le médicament à l'étude.

** Ce résumé des données est une analyse *a posteriori* qui doit être interprétée avec prudence.

MTD = meilleur traitement disponible; FDT = fin du traitement; IDTM-ERCm = population en intention de traiter modifiée atteinte d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes microbiologiques; IDTMm = population en intention de traiter modifiée microbiologique.

15 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Le méropénem, en se fixant aux protéines essentielles de liaison aux pénicillines (PLP) et en bloquant l'activité de ces protéines, exerce une activité bactéricide qui se traduit par l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire du peptidoglycane.

Le vaborbactam est un inhibiteur non bêta-lactame des bêta-lactamases à sérine des classes A et C, y compris *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase (KPC). Il agit en formant un adduit covalent avec des bêta-lactamases et est stable à une hydrolyse médiée par les bêta-lactamases. Le vaborbactam n'a aucune activité antibactérienne.

Le vaborbactam n'inhibe pas les carbapénèmes de classe D tels que l'OXA-48 ou les métallobêta-lactamases de classe B tels que la NDM (New Delhi métallobêta-lactamase) et la VIM (métallobêta-lactamase codée par l'intégrine de Vérone).

Résistance

Les mécanismes de résistance qui peuvent affecter l'association méropénem-vaborbactam comprennent les organismes produisant des métallo-bêta-lactamases et des oxacillinases avec une activité de carbapénémase.

Les mécanismes de résistance qui peuvent diminuer l'activité antibactérienne de l'association méropénem/vaborbactam comprennent les mutations porines affectant la perméabilité de la membrane externe ainsi que la surexpression des pompes d'efflux.

Des changements dans la perméabilité de la membrane externe et les systèmes d'efflux ont été décrits comme des facteurs favorisant l'émergence d'une résistance à l'association méropénem-vaborbactam. Des augmentations du nombre de copies du *bla_{KPC}* ont été associées à une résistance.

Interaction avec d'autres antimicrobiens

Des études *in vitro* n'ont démontré aucun antagonisme entre l'association méropénem-vaborbactam et la lévofloxacine, l'amikacine, la tigécycline, la polymyxine, la vancomycine, le linézolide, l'oritavancine, la daptomycine ou l'azithromycine.

Activité antimicrobienne

L'efficacité a été démontrée dans le cadre d'études cliniques portant sur les agents pathogènes suivants qui étaient sensibles à l'association méropénem-vaborbactam *in vitro*.

Infections des voies urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite

Micro-organismes à Gram négatif :

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- complexe d'espèces *Enterobacter cloacae*

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les agents pathogènes suivants qui sont pertinents pour les indications approuvées, bien que des études *in vitro* laissent penser qu'ils seraient sensibles au méropénem et/ou à l'association méropénem-vaborbactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis.

Micro-organismes à Gram négatif :

- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Micro-organismes à Gram positif :

- *Staphylococcus saprophyticus*

- *Staphylococcus aureus* (isolats sensibles à la méthicilline seulement)
- *Staphylococcus epidermidis* (isolats sensibles à la méthicilline seulement)
- *Streptococcus agalactiae*

Micro-organismes anaérobies :

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- *Peptostreptococcus spp.* (y compris *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Méthodes d'évaluations de la sensibilité

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats d'essais de sensibilité *in vitro* aux antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux de la région devraient être fournis au médecin sous forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extra-hospitaliers. Ces rapports devraient aider le médecin à choisir l'antimicrobien le plus efficace.

Les seuils de sensibilité pour les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du méropénem (avec une concentration fixe de 8 mcg/mL de vaborbactam) ont été déterminés à partir des distributions de CMI, des données et des simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que des résultats cliniques.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour établir les CMI des antimicrobiens. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'une procédure normalisée. Les valeurs de CMI doivent être déterminées à l'aide de dilutions en série du méropénem associé à une concentration fixe de 8 mcg/mL de vaborbactam. Les critères d'interprétation des valeurs de CMI approuvés par le Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) sont présentés au tableau 11.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives (test sur disque de Kirby-Bauer, méthode des disques) qui nécessitent la mesure des diamètres des zones fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. La taille de la zone doit être déterminée à l'aide d'une méthode normalisée. Cette méthode repose sur des disques de papier imprégnés de 20 mcg de méropénem et de 10 mcg de vaborbactam pour évaluer la sensibilité des bactéries au méropénem et au vaborbactam. Les critères d'interprétation approuvés par le CLSI pour la méthode des disques sont présentés au tableau 11.

Tableau 11 : Diamètre de la zone de diffusion sur disque et critères d'interprétation de l'essai de sensibilité pour les CMI de l'association méropénem-vaborbactam

Pathogène	Valeur de la CMI sensible (mcg/mL)			Diamètre de la zone sensible (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Entérobactériacées	≤ 4/8	8/8	≥ 16/8	≥ 17	14 à 16	≤ 13

I = intermédiaire; CMI = concentration minimale inhibitrice; R = résistant; S = sensible.

Contrôle de la qualité

Les limites de contrôle de la qualité (CQ) pour les tests de microdilution en bouillon et la méthode des disques sont indiquées dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Plages de CQ pour l'association méropénem-vaborbactam

Souche de contrôle de la qualité	Plage de CMI (mcg/mL)	Diffusion sur disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-1705 ¹	0,015/8 - 0,06/8	21 à 27
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2814 ¹	-	16 à 20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,12/8 - 1/8	29 à 35
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,008/8 - 0,06/8	31 à 37
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,008/8 - 0,06/8	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	0,015/8 - 0,06/8	29 à 35
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	32 à 38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,03/8 - 0,12/8	-

ATCC = American Type Culture Collection (Collection de cultures de type américain).

¹ *K. pneumoniae* productrice de KPC incluse pour le CQ de l'activité du vaborbactam.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des études de toxicologie ont été menées avec le vaborbactam seul et/ou en association avec le méropénem ou un autre carbapénème. Le profil de toxicité du vaborbactam a été caractérisé lors d'études de toxicité portant sur une dose unique et des doses répétées, d'études de génotoxicité, d'études de toxicité pour la reproduction et le développement et d'études menées chez de jeunes animaux.

Toxicologie générale : Dans des études de toxicité portant sur une dose unique administrée à des souris et à des rats, aucun effet toxique n'a été observé aux doses de bolus intraveineux (i.v.) de vaborbactam de 700 et 1 200 mg/kg, respectivement.

Dans des études de toxicité à doses répétées menées chez le chien, une inflammation hépatique minimale a été observée après 14 jours et 28 jours d'exposition au vaborbactam seul ou à l'association méropénem/vaborbactam.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée avec le méropénem et le vaborbactam.

Génotoxicité : Des études de toxicité génétique ont été réalisées avec le méropénem en utilisant l'essai de mutation réverse chez des bactéries, le test HGPRT sur les ovaires du hamster chinois, l'analyse cytogénétique des lymphocytes humains en culture et le test du micronoyau chez la souris. Aucun signe de potentiel de mutation n'a été détecté dans ces tests.

Des études de toxicité génétique ont été réalisées avec le vaborbactam en utilisant l'essai de mutation réverse chez des bactéries, le test d'aberration chromosomique et le test du micronoyau chez la souris. Aucun signe de potentiel mutagène n'a été détecté dans ces tests.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des études sur la reproduction ont été réalisées avec le méropénem chez des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, sans signes d'altération de la fertilité (équivalent à environ 1,6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] selon la comparaison de la surface corporelle).

Dans une étude sur la reproduction menée chez des macaques de Buffon à des doses de méropénem allant jusqu'à 360 mg/kg/jour (selon la comparaison de la surface corporelle, soit équivalent à environ 1,2 fois la DMRH), aucune toxicité reproductive n'a été observée.

Le vaborbactam n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui équivaut à environ 1,6 fois la DMRH selon la comparaison de la surface corporelle.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryonnaire précoce, le vaborbactam a été administré chaque jour pendant 15 minutes par perfusion intraveineuse à des rates Sprague-Dawley à partir de 14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au jour de gestation (JG) 7, inclusivement. Il n'y a eu aucun effet indésirable maternel sur les signes cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire et la pathologie macroscopique et aucun effet indésirable sur la reproduction chez les femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour. Par conséquent, selon cette étude, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité reproductive chez les femelles et le développement embryonnaire précoce est d'au moins 1 000 mg/kg/jour.

Une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal a été menée chez des rates Sprague-Dawley gravides qui ont reçu du vaborbactam chaque jour pendant 15 minutes par perfusion intraveineuse, du JG 6 au JG 17 inclusivement. L'étude a conclu qu'il n'y avait pas d'effets indésirables maternels sur les signes cliniques, le poids corporel et la consommation alimentaire, et aucun signe de mortalité embryonnaire, de fœtotoxicité ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour.

Une étude a été menée pour évaluer les effets sur la performance reproductive des rates Sprague-Dawley de la génération F₀ et la performance développementale des mâles et femelles de la génération F₁ lorsqu'on administre aux femelles F₀ du vaborbactam par perfusion intraveineuse, tous les jours pendant 15 minutes. Il a été démontré que des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour administrées à des rates gravides du JG 6 jusqu'au jour 20 post-partum n'avaient aucun effet indésirable sur les paramètres de toxicité reproductive et développementale pré et postnatale chez les rats.

Toxicologie particulière : Le coefficient d'absorption molaire des solutions de vaborbactam n'a pas dépassé le seuil qui déclencherait la réalisation d'études de phototoxicité, conformément à la ligne directrice S10 de l'ICH; ces études n'ont donc pas été conclues. La phototoxicité *in vitro* potentielle du méropénem a été évaluée sur les cellules Balb/c 3T3. Aucune valeur CI50 (concentration inhibitrice médiane) n'a été calculée en l'absence ou en présence d'irradiation UV, par conséquent le facteur de photoirritation (FPI) n'a pas pu être calculé et la valeur PEM (photoeffet moyen) était de -0,015. D'après ces résultats, on a conclu que les valeurs de score obtenues avec le méropénem sont

prédictives de l'absence de phototoxicité.

Toxicité juvénile : Le méropénem et le vaborbactam n'ont révélé aucun potentiel de toxicité juvénile.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. MÉROPÉNEM POUR INJECTION, fioles de 500 mg et de 1 g, numéro de contrôle de la présentation : 239077, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (6 octobre 2020)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **VABOMERE**

Méropénem et vaborbactam pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VABOMERE** et lors de chaque traitement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VABOMERE**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions allergiques graves et parfois mortelles sont survenues chez des patients prenant des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui ont déjà eu une réaction allergique à d'autres antibiotiques, y compris la pénicilline, les carbapénèmes ou d'autres céphalosporines. Voir Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VABOMERE?
- Des convulsions et d'autres réactions neurologiques ont été signalées chez des patients prenant des médicaments tels que VABOMERE. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients ayant des problèmes rénaux ou des lésions cérébrales.
- VABOMERE peut diminuer l'efficacité de l'acide valproïque ou du divalproex sodique. Cela peut augmenter le risque de convulsions.

Pour quoi VABOMERE est-il utilisé?

VABOMERE est utilisé pour traiter certaines infections bactériennes graves chez les adultes, notamment les suivantes :

- Infections de la vessie ou des reins (infections des voies urinaires compliquées, ou IVUc);
- Infections de l'estomac et des intestins (infection intra-abdominale compliquée, ou IIAc);
- Infections pulmonaires (pneumonie nosocomiale, y compris la pneumonie sous ventilation assistée, ou PVA);
- infections du sang pouvant être associées aux infections énumérées ci-dessus;
- infections qui peuvent être difficiles à traiter avec d'autres antibiotiques.

Les médicaments antibactériens comme VABOMERE ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume.

Comment VABOMERE agit-il?

Vabomere est une combinaison de deux ingrédients actifs : le méropénem et le vaborbactam.

Le méropénem est un antibiotique qui tue de nombreux types de bactéries.

Le vaborbactam aide à empêcher certaines bactéries de résister au méropénem. Le vaborbactam par lui-même ne tue pas de bactéries.

Quels sont les ingrédients dans VABOMERE?

Ingrédients médicinaux : 1 g de méropénem (sous forme de méropénem trihydraté) et 1 g de vaborbactam par fiole.

Ingrédients non médicinaux : Carbonate de sodium.

VABOMERE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Vabomere est offert sous forme d'un mélange de poudre stérile dans des fioles de verre à usage unique. Chaque fiole de 50 mL contient 1 000 mg de méropénem et 1 000 mg de vaborbactam à reconstituer pour injection.

Ne prenez pas VABOMERE si :

- vous êtes allergique au méropénem, au vaborbactam ou aux autres ingrédients de ce médicament.
- vous êtes allergique à d'autres antibiotiques du groupe carbapénème (le groupe auquel appartient le méropénem).
- vous avez déjà eu une réaction allergique grave à des antibiotiques connexes appartenant au groupe des bêta-lactamines (y compris les pénicillines, les céphalosporines ou les monobactames).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VABOMERE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des allergies;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez déjà eu une diarrhée grave pendant ou après un traitement antibiotique;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous devez surveiller votre consommation de sel;
- vous avez déjà eu des convulsions;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

VABOMERE peut causer des maux de tête, des picotements, un engourdissement et des convulsions (tremblements incontrôlables du corps). Attendez de voir comment votre corps réagit à VABOMERE et

faites preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération de machinerie lourde.

Tests médicaux :

Votre professionnel de la santé pourrait demander des tests supplémentaires pour surveiller la santé de votre foie pendant que vous prenez VABOMERE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VABOMERE :

- Contraceptifs hormonaux (œstrogène et progestatif) – un médicament utilisé comme méthode de contraception. VABOMERE peut rendre ces méthodes de contraception moins efficaces. Les femmes pouvant avoir des enfants doivent utiliser d'autres méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par VABOMERE et pendant une période de 28 jours après l'arrêt du traitement.
- Probénécide – un médicament utilisé pour traiter la goutte.
- Acide valproïque – un médicament utilisé pour prévenir les convulsions et traiter les troubles bipolaires.

Comment prendre VABOMERE :

- VABOMERE vous sera administré par un professionnel de la santé par perfusion intraveineuse (un goutte-à-goutte). Votre professionnel de la santé décidera du nombre de jours de traitement nécessaires, en fonction de votre infection.
- Même si vous vous sentez mieux au début du traitement, votre professionnel de la santé continuera à vous traiter avec VABOMERE jusqu'à ce que l'infection disparaisse.
- Une mauvaise utilisation ou une surutilisation de VABOMERE pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par VABOMERE (résistance). Cela signifie que VABOMERE pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir.

Dose habituelle :

Adultes :

La dose recommandée est de 2 fioles (un total de 2 g de méropénem et de 2 g de vaborbactam), administrées toutes les 8 heures pendant un maximum de 14 jours.

Patients ayant des problèmes rénaux : Si vous avez des problèmes de reins, votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose. Il pourrait également vouloir effectuer des analyses sanguines pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Surdosage :

VABOMERE vous sera remis par un professionnel de la santé; il est donc peu probable que vous receviez la mauvaise dose. Si vous pensez avoir reçu trop de VABOMERE, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VABOMERE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous pensez avoir oublié une dose, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VABOMERE?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tout le monde.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VABOMERE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires courants comprennent les suivants :

- maux de tête
- enflure, rougeur et/ou douleur autour du point d'insertion de l'aiguille, à l'endroit où le médicament est administré dans une veine
- infection des voies urinaires
- déséquilibre électrolytique (hypokaliémie)
- anémie
- augmentation de la tension artérielle
- constipation
- douleur abdominale
- nausées
- vomissements
- faible taux de sucre dans le sang
- infection à levures
- infection vaginale

Les effets secondaires moins courants comprennent les suivants :

- gêne thoracique
- diminution de l'appétit
- étourdissements
- picotements dans les mains et les pieds
- manque d'énergie
- hallucinations

- difficulté à dormir

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Convulsions (contractions musculaires involontaires et soudaines)		✓	
Saignement gastro-intestinal : selles noires ou rouges, fatigue, faiblesse, épuisement.		✓	
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : diarrhée grave ou persistante, douleur abdominale, nausées et vomissements, fièvre. Cela peut se produire pendant le traitement par VABOMERE ou après l'arrêt du traitement.		✓	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, sensation pseudo-grippale, cloques et desquamation de la peau pouvant apparaître à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager sur d'autres zones du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence des mictions ou de la quantité d'urine.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver les fioles de VABOMERE à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Après la reconstitution

La fiole reconstituée doit être immédiatement diluée.

Après la dilution

VABOMERE peut être conservé jusqu'à 4 heures à 25 °C ou pendant 22 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Pour en savoir davantage au sujet de VABOMERE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.xediton.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-XEDITON (933-4866).

Le présent dépliant a été rédigé par XEDITON Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 20 décembre 2024