

e277468

**Monographie de produit**  
**Avec renseignements destinés aux patient·e·s**

Pr **ORITINIV**

Oritavancine pour injection

Poudre pour solution

Pour administration intraveineuse

400 mg/flacon, 1 200 mg/flacon d'oritavancine (sous forme de phosphate d'oritavancine)

Glycopeptide antibactérien

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

Date d'approbation initiale :  
2025-09-12

Numéro de contrôle : 288760

## Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

<b>Monographie de produit .....</b>	<b>1</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Indications.....</b>	<b>4</b>
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie.....	4
<b>2. Contre-indications .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Posologie et administration.....</b>	<b>5</b>
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3. Reconstitution.....	5
4.4. Administration .....	9
4.5. Dose oubliée .....	9
<b>5. Surdose .....</b>	<b>9</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>9</b>
<b>7. Mises en garde et précautions.....</b>	<b>10</b>
7.1. Populations particulières.....	12
7.1.1. Grossesse .....	12
7.1.2. Allaitement.....	12
7.1.3. Enfants et adolescents .....	12
7.1.4. Personnes âgées.....	13
<b>8. Effets indésirables.....</b>	<b>13</b>
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	14
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	16
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9. Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>16</b>
9.1. Interactions médicamenteuses graves .....	16
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.4. Interactions médicament-médicament .....	17
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire .....	18
<b>10. Pharmacologie clinique .....</b>	<b>19</b>
10.1. Mode d'action.....	19
10.2. Pharmacodynamie .....	19
10.3. Pharmacocinétique .....	20

<b>11.</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>22</b>
<b>12.</b>	<b>Particularités de manipulation du produit .....</b>	<b>22</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>		<b>24</b>
<b>13.</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>24</b>
<b>14.</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>25</b>
14.1.	Études cliniques par indication .....	25
<b>15.</b>	<b>Microbiologie .....</b>	<b>29</b>
<b>16.</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>31</b>
<b><i>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</i></b>		<b>33</b>

## Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

ORITINIV pour injection est indiqué pour :

- Le traitement des patients adultes atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) causées par des isolats sensibles des micro-organismes à Gram positif suivants :

*Staphylococcus aureus* (notamment les isolats sensibles à la méthicilline et résistants à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, groupe *Streptococcus anginosus* (notamment *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*) et *Enterococcus faecalis* (isolats sensibles à la vancomycine uniquement).

Pour limiter l'émergence de bactéries pharmacorésistantes et maintenir l'efficacité d'ORITINIV et d'autres médicaments antibactériens, ORITINIV 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. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ORITINIV dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques de phase 3 regroupés sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) menés avec ORITINIV ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer si la réponse de ces sujets est différente de celle de sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences cliniquement pertinentes dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut pas être écartée; voir [7.1.4 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées](#).

### 2. Contre-indications

- L'utilisation d'héparine sodique non fractionnée par voie intraveineuse est contre-indiquée pendant 120 heures (5 jours) après l'administration d'ORITINIV, car les résultats des tests évaluant le temps de thromboplastine partielle activée (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) peuvent rester faussement élevés jusqu'à 120 heures (5 jours) après l'administration d'ORITINIV; voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#).
- ORITINIV est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6, « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement »](#).

### 3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec l'utilisation de produits à base d'oritavancine; voir [7 Mises en garde et précautions](#).

### 4. Posologie et administration

#### 4.1. Considérations posologiques

Deux produits d'oritavancine sont offerts en deux concentrations posologiques différentes, avec des différences de formulation, de durée de perfusion et de préparation (reconstitution, dilution et diluants compatibles); voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.3 Reconstitution](#).

#### 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

- Pour ORITINIV 400 mg/flacon, la posologie recommandée est de 1 200 mg (3 flacons) administrés en une seule dose par perfusion intraveineuse sur une période de 3 heures; voir [7 Mises en garde et précautions](#).
- Pour ORITINIV 1 200 mg/flacon, la posologie recommandée est de 1 200 mg (1 flacon) administrés en une seule dose par perfusion intraveineuse pendant 1 heure; voir [7 Mises en garde et précautions](#).
- Pédiatrie (< 18 ans)  
Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité d'ORITINIV dans la population pédiatrique (< 18 ans) n'ont pas été démontrées.
- Gériatrie (> 65 ans)  
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans; voir [7.1.4 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées](#).
- Insuffisance rénale  
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée; voir [10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique](#). La pharmacocinétique d'ORITINIV chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'a pas été évaluée. ORITINIV n'est pas éliminé du sang par des procédures d'hémodialyse.
- Insuffisance hépatique  
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe B selon la classification Child-Pugh); voir [10.3 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique](#). La pharmacocinétique d'ORITINIV chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C selon la classification Child-Pugh) n'a pas été évaluée.

#### 4.3. Reconstitution

##### Produits parentéraux :

##### ORITINIV 400 mg/flacon

- **Trois (3)** flacons d'ORITINIV 400 mg doivent être reconstitués et dilués pour préparer une dose unique de 1 200 mg par voie intraveineuse.

- **Reconstitution** : Une technique aseptique doit être utilisée pour reconstituer **trois (3)** flacons d'ORITINIV 400 mg.
  - Ajouter 40 mL d'eau pour préparations injectables (EPI) pour reconstituer chaque flacon afin de fournir une solution à 10 mg/mL par flacon.
  - Pour **chaque** flacon, agiter doucement le contenu pour éviter la formation de mousse et s'assurer que toute la poudre d'oritavancine est complètement dissoute pour former une solution reconstituée.
  - Chaque flacon doit être inspecté visuellement pour déceler la présence de particules après reconstitution. Chaque flacon reconstitué doit sembler être une solution claire, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.
  - Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.
- **Dilution** : Utiliser **UNIQUEMENT du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile** pour la dilution afin de préparer la solution intraveineuse finale pour la perfusion. Ne PAS utiliser de chlorure de sodium injectable à 0,9 % pour la dilution, car il est incompatible avec ORITINIV 400 mg et pourrait causer une précipitation du médicament (voir [12 Particularités de manipulation du produit](#)). Étant donné qu'aucun agent de conservation ou bactériostatique n'est présent dans ORITINIV 400 mg, une technique aseptique doit être utilisée pour préparer la solution intraveineuse finale, comme suit :
  - Retirer et jeter 120 mL d'une poche pour perfusion intraveineuse de 1 000 mL de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile.
  - Prélever 40 mL de chacun des trois flacons reconstitués d'ORITINIV 400 mg et les ajouter à la poche pour perfusion intraveineuse de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile afin d'amener le volume de la poche à 1 000 mL. Cela donne une concentration de 1,2 mg/mL.

#### ORITINIV 1 200 mg/flacon

- Un flacon unique d'ORITINIV 1 200 mg doit être reconstitué et dilué pour préparer une dose unique de 1 200 mg par voie intraveineuse.
- **Reconstitution** : Une technique aseptique doit être utilisée pour reconstituer un (1) flacon d'ORITINIV 1 200 mg.
  - Ajouter 40 mL d'eau pour préparations injectables (EPI) pour reconstituer le flacon afin de fournir une solution à 30 mg/mL.
  - Agiter doucement le contenu pour éviter la formation de mousse et s'assurer que toute la poudre d'ORITINIV 1 200 mg est complètement dissoute pour former une solution reconstituée.
  - Le flacon doit être inspecté visuellement pour déceler la présence de particules. Le flacon reconstitué doit sembler limpide, incolore à rose, exempte de particules visibles.
  - Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.
- **Dilution** : Utiliser du **chlorure de sodium injectable à 0,9 %** ou du **dextrose à 5 % dans de l'eau stérile** pour la dilution afin de préparer la solution intraveineuse finale pour la perfusion. Étant donné qu'aucun agent de conservation ou bactériostatique n'est présent dans ORITINIV 1 200 mg, une technique aseptique doit être utilisée pour préparer la solution intraveineuse finale, comme suit :

e277468

- Retirer et jeter 40 mL d'une poche pour perfusion intraveineuse de 250 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile.
- Prélever 40 mL du flacon reconstitué d'ORITINIV 1 200 mg et les ajouter à la poche pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour amener le volume de la poche à 250 mL. Cela donne une concentration de 4,8 mg/mL.

Tableau 1 – Reconstitution et dilution

Étape	Volume du flacon/produit	Volume de diluant à ajouter au flacon/à la poche pour perfusion intraveineuse	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration par mL
1. Rec.	ORITINIV 400 mg/50 mL	Ajouter 40 mL d'eau pour préparations injectables (EPPI)*	40 mL	10 mg/mL par flacon
2. Dil.		Retirer et jeter 120 mL d'une poche pour perfusion intraveineuse de 1 000 mL de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile. Prélever et ajouter 40 mL de chacun des trois flacons reconstitués d'ORITINIV 400 mg dans la poche pour perfusion intraveineuse de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile.	1 000 mL	1,2 mg/mL dans une poche pour perfusion intraveineuse
1. Rec.	ORITINIV 1 200 mg/50 mL	Ajouter 40 mL d'eau pour préparations injectables (EPPI)	40 mL	30 mg/mL par flacon
2.a Dil.		Retirer et jeter 40 mL d'une poche pour perfusion intraveineuse de 250 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. Prélever et ajouter 40 mL du flacon reconstitué d'ORITINIV 1 200 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.	250 mL	4,8 mg/mL dans une poche pour perfusion intraveineuse

e277468

2.b Dil.		Retirer et jeter 40 mL d'une poche pour perfusion intraveineuse de 250 mL de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile. Retirer et ajouter 40 mL du flacon reconstitué d'ORITINIV 1 200 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile.	250 mL	4,8 mg/mL dans une poche pour perfusion intraveineuse
-------------	--	---	--------	---

Rec. : Reconstitution – Dil. : Dilution

\* Ce processus doit être effectué sur 3 flacons d'ORITINIV 400 mg pour obtenir la dose de 1 200 mg.

Pour la conservation et l'utilisation de la solution intraveineuse, voir [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#).

#### 4.4. Administration

Destiné à la perfusion intraveineuse, seulement après reconstitution et dilution.

#### 4.5. Dose oubliée

Sans objet.

#### 5. Surdose

Aucun cas de surdose associé à ORITINIV n'a été signalé dans le cadre d'essais cliniques.

En cas de surdose, des soins médicaux doivent être prodigués, notamment en consultant un professionnel de la santé et en surveillant de près l'état clinique du patient; voir [10 Pharmacologie clinique](#).

L'oritavancine n'est pas éliminée du sang par hémodialyse. En cas de surdose, des mesures de soutien doivent être prises.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

#### 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Formulation	Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
ORITINIV 400 mg	Perfusion intraveineuse	poudre pour solution / 400 mg d'oritavancine (sous forme de phosphate d'oritavancine) par	mannitol et acide phosphorique

		flacon	
ORITINIV 1 200 mg	Perfusion intraveineuse	poudre pour solution / 1 200 mg d'oritavancine (sous forme de phosphate d'oritavancine) par flacon	hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP $\beta$ CD), mannitol et acide phosphorique ou hydroxyde de sodium

### Description

ORITINIV 400 mg est offert en 3 flacons à usage unique de 50 mL par emballage.

ORITINIV 1 200 mg est offert en 1 flacon à usage unique de 50 mL par emballage.

### 7. Mises en garde et précautions

Voir la section [3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes »](#).

#### Appareil digestif

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

*C. difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Les souches de *C. difficile* produisant des hypertoxines entraînent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires à un traitement antibactérien et nécessiter une colectomie. La possibilité d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'un antibactérien. Il est nécessaire de recueillir soigneusement les antécédents médicaux, car des cas de DACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Si une DACD est soupçonnée ou confirmée, il pourrait être nécessaire d'arrêter l'utilisation d'un antibactérien non dirigé contre *C. difficile*. Des mesures comme l'administration adéquate de liquides et d'électrolytes, la prise de suppléments protéinés, l'instauration d'un traitement antibactérien contre *C. difficile* et une évaluation chirurgicale doivent être prises selon les indications cliniques; voir [8 Effets indésirables](#).

#### Système immunitaire

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec l'utilisation de produits à base d'ORITINIV. Si une réaction d'hypersensibilité aiguë survient pendant la perfusion d'ORITINIV, cesser immédiatement l'administration d'ORITINIV et instaurer les soins de soutien appropriés. Avant d'utiliser ORITINIV, il faut établir avec soin si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux glycopeptides. En raison du risque de sensibilité croisée, surveiller attentivement les signes d'hypersensibilité pendant la perfusion d'ORITINIV chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux glycopeptides. Dans les essais cliniques de phase 3 sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI), le délai médian d'apparition des réactions d'hypersensibilité chez les patients traités par ORITINIV était de 1,2 jour et la durée médiane de ces réactions était de 2,4 jours.

- **Réactions liées à la perfusion**

Des réactions liées à la perfusion ont été signalées avec les agents antimicrobiens de la classe des glycopeptides, y compris les produits à base d'ORITINIV, avec des manifestations telles que des bouffées de chaleur dans le haut du corps, de l'urticaire, un prurit et/ou une éruption cutanée. On a également observé des réactions liées à la perfusion caractérisées par des douleurs thoraciques, des maux de dos, des frissons et des tremblements avec l'utilisation d'ORITINIV, y compris après l'administration de plus d'une dose d'ORITINIV pendant un seul cycle de traitement.

L'arrêt ou le ralentissement de la perfusion peut entraîner l'arrêt de ces réactions; voir [8 Effets indésirables](#). L'innocuité et l'efficacité de plus d'une dose d'ORITINIV pendant un seul cycle de traitement n'ont pas été établies (voir [4.2 Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### Surveillance et examens de laboratoire

- **Interférence avec les tests de coagulation**

Il a été démontré que l'oritavancine interfère avec certains tests de coagulation en laboratoire; voir [9.7 Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-examens de laboratoire](#).

Il a été démontré que l'oritavancine prolonge artificiellement le temps de thromboplastine partielle activée (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) jusqu'à 120 heures en se liant aux réactifs phospholipidiques couramment utilisés dans les tests de coagulation en laboratoire et en les empêchant d'agir. Il a également été démontré que l'oritavancine augmente les concentrations de D-dimères jusqu'à 72 heures après l'administration d'oritavancine, le temps de prothrombine (TP) et le rapport international normalisé (RIN) jusqu'à 12 heures, et le temps de coagulation activée jusqu'à 24 heures après l'administration d'une dose unique de 1 200 mg. Cet effet *ex vivo* résulte de la liaison de l'oritavancine aux réactifs phospholipidiques qui activent la coagulation dans les tests de coagulation couramment utilisés en laboratoire, et de l'inhibition de leur action.

Pour les patients qui nécessitent une surveillance de l'aPTT dans les 120 heures suivant l'administration d'ORITINIV, un test de coagulation non dépendant des phospholipides, comme un dosage du facteur Xa (chromogène) ou un autre anticoagulant qui ne nécessite pas de surveillance de l'aPTT, peut être envisagé.

- **Utilisation concomitante de warfarine**

Il a été démontré que l'oritavancine prolonge artificiellement le TP et le RIN jusqu'à 12 heures, ce qui rend la surveillance de l'effet anticoagulant de la warfarine non fiable jusqu'à 12 heures après l'administration d'une dose d'ORITINIV (voir [7 Mises en garde et précautions, Interférence avec les tests de coagulation](#)).

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout saignement s'ils reçoivent ORITINIV et la warfarine en concomitance (voir [9.7 Interactions médicamenteuses, Interaction médicament-examens de laboratoire](#)).

### Appareil musculosquelettique

- **Ostéomyélite**

Dans les essais cliniques de phase 3 sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI), davantage de cas d'ostéomyélite ont été signalés dans le groupe traité par ORITINIV que dans le groupe traité par vancomycine. Surveiller les signes et symptômes d'ostéomyélite chez les patients. Si une ostéomyélite est soupçonnée ou diagnostiquée, instaurer un traitement antibactérien de remplacement approprié; voir [8 Effets indésirables](#).

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Des études menées sur des animaux n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité attribuable à l'oritavancine aux concentrations les plus élevées administrées; cependant, il n'existe aucune donnée sur les effets de l'oritavancine sur la fertilité humaine. Voir [16 Toxicologie non clinique](#).

- **Risque tératogène**

Les études menées chez des rates et des lapines gravides n'indiquent pas d'effets nuisibles directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Aucun signe de transfert transplacentaire de l'oritavancine n'a été observé chez les rates gravides. L'exposition chez les rats à la dose sans effet nocif observable (DSENO) était inférieure à l'exposition humaine selon l'ASC; par conséquent, ces résultats doivent être considérés avec prudence.

### Sensibilité et résistance

- **Développement de bactéries pharmacorésistantes**

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

#### 7.1. Populations particulières

##### 7.1.1. Grossesse

Il existe très peu de données provenant d'essais cliniques sur l'utilisation d'ORITINIV pendant la grossesse. D'autres données cliniques sur l'innocuité sont nécessaires pour appuyer l'utilisation d'ORITINIV pendant la grossesse. ORITINIV ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus.

Les études sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe de préjudice pour le fœtus en raison de l'oritavancine aux concentrations les plus élevées administrées, soit 30 mg/kg/jour et 15 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses quotidiennes seraient équivalentes à une dose humaine de 300 mg, soit 25 % de la dose clinique unique de 1 200 mg. Des doses plus élevées n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études non cliniques de toxicologie sur le développement et la reproduction.

##### 7.1.2. Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ORITINIV pendant l'allaitement chez l'humain. On ignore si ORITINIV est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né ne peut pas être exclu. Après une seule perfusion intraveineuse chez des rates allaitantes, l'oritavancine [<sup>14</sup>C] radiomarquée a été excrétée dans le lait et absorbée par les ratons allaités.

##### 7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ORITINIV dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques de phase 3 regroupés sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) menés avec ORITINIV ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer si la réponse de ces sujets est différente de celle de sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences cliniquement pertinentes dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut pas être écartée. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

### 8. Effets indésirables

#### 8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves suivants sont décrits plus en détail dans d'autres sections de la monographie de produit :

- Maladie associée à *Clostridium difficile* (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Réactions d'hypersensibilité (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Réactions liées à la perfusion (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Interférence avec les tests de coagulation (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Utilisation concomitante de warfarine (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Ostéomyélite (voir [7 Mises en garde et précautions](#))
- Développement de bactéries pharmacorésistantes (voir [7 Mises en garde et précautions](#))

Les données sur l'innocuité d'ORITINIV ont été évaluées sous forme regroupée à partir de deux essais cliniques à double insu menés chez des patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) (études SOLO I et SOLO II). Au total, 976 patients adultes ont été traités par une dose intraveineuse de 1 200 mg d'ORITINIV suivie d'un placebo, et 983 patients ont été traités par une dose intraveineuse de vancomycine à raison de 1 g ou de 15 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 à 10 jours. La durée médiane du traitement était de 8 jours dans les deux groupes.

L'âge médian des patients traités par ORITINIV était de 46 ans (tranche d'âge de 18 à 89 ans); 8,8 % des patients traités par ORITINIV étaient âgés de  $\geq$  65 ans. Les patients traités par ORITINIV étaient principalement des hommes (65,4 %) et des Blancs (64,4 %); 5,8 % étaient des Afro-Américains et 28,1 % étaient des Asiatiques.

Des événements indésirables découlant du traitement (EIDT) sont survenus chez 55,3 % des patients du groupe recevant ORITINIV et chez 56,9 % des patients du groupe recevant la vancomycine. Les EIDT les plus fréquemment signalés chez les patients traités par ORITINIV étaient les nausées (9,9 %), les maux de tête (7,1 %) et les vomissements (4,6 %) (Tableau 3, ci-dessous). Les patients âgés de 65 à 74 ans et > 75 ans qui ont signalé un EIDT étaient respectivement au nombre de 31/69 (44,9 %) et de 11/17 (64,7 %), comparativement à 498/890 (56 %) chez les patients âgés de < 65 ans; la fréquence et la nature des événements indésirables étaient similaires entre les groupes de traitement.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 5,8 % des patients du groupe recevant ORITINIV et chez 5,9 % des patients du groupe recevant la vancomycine. Les EIG les plus fréquemment

signalés dans le groupe recevant ORITINIV comprenaient la cellulite (1,1 %), l'ostéomyélite (0,4 %), l'abcès au niveau d'un membre (0,3 %), la pneumonie (0,3 %), l'infection cutanée (0,3 %) et l'abcès sous-cutané (0,3 %).

Au total, 5 décès (2 dans le groupe recevant ORITINIV et 3 dans le groupe recevant la vancomycine) ont été signalés, dont aucun n'a été considéré comme étant lié au médicament à l'étude. L'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude était de 3,7 % dans le groupe recevant ORITINIV et de 4,2 % dans le groupe recevant la vancomycine. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment signalés ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude dans le groupe recevant ORITINIV étaient la cellulite (0,4 %) et l'ostéomyélite (0,3 %).

## 8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les effets indésirables du médicament qui sont survenus chez au moins 1 % des patients dans les essais cliniques SOLO de phase 3 regroupés chez les adultes sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 – Effets indésirables du médicament survenus chez  $\geq$  1 % des patients après avoir reçu une dose unique d'ORITINIV (1 200 mg) dans le cadre des essais cliniques SOLO de phase 3 regroupés chez les adultes**

Effets indésirables*	Oritavancine n = 976 (%)	Vancomycine n = 983 (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	13 (1,3)	12 (1,2)
<b>Affections cardiaques</b>		
Tachycardie	24 (2,5)	11 (1,1)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausées	97 (9,9)	103 (10,5)
Vomissements	45 (4,6)	46 (4,7)
Diarrhée	36 (3,7)	32 (3,3)
Constipation	33 (3,4)	38 (3,9)
Dyspepsie	11 (1,1)	10 (1,0)
Douleur abdominale	9 (0,9)	14 (1,4)

<b>Effets indésirables*</b>	<b>Oritavancine n = 976 (%)</b>	<b>Vancomycine n = 983 (%)</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Extravasation au point de perfusion	33 (3,4)	33 (3,4)
Pyrexie	30 (3,1)	31 (3,2)
Phlébite au point de perfusion	24 (2,5)	15 (1,5)
Réaction au point de perfusion	19 (1,9)	34 (3,5)
Fatigue	15 (1,5)	10 (1,0)
Œdème périphérique	14 (1,4)	19 (1,9)
Frissons	13 (1,3)	16 (1,6)
Occlusion du dispositif	10 (1,0)	9 (0,9)
<b>Infections et infestations</b>		
Cellulite	37 (3,8)	32 (3,3)
Abcès au niveau d'un membre	27 (2,8)	13 (1,3)
Abcès sous-cutané	15 (1,5)	11 (1,1)
Abcès	11 (1,1)	6 (0,6)
Infection	12 (1,2)	2 (0,2)
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	27 (2,8)	15 (1,5)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	18 (1,8)	15 (1,5)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Myalgie	13 (1,3)	8 (0,8)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Maux de tête	69 (7,1)	66 (6,7)
Étourdissements	26 (2,7)	26 (2,6)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	21 (2,2)	25 (2,5)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Douleur oropharyngée	12 (1,2)	5 (0,5)
Toux	11 (1,1)	14 (1,4)
Dyspnée	11 (1,1)	8 (0,8)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	29 (3,0)	73 (7,4)
Prurit généralisé	16 (1,6)	23 (2,3)
Urticaire	11 (1,1)	21 (2,1)
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	10 (1,0)	14 (1,4)

\* Classification par système et organe et termes privilégiés selon la terminologie du MedDRA (Dictionnaire médical des affaires réglementaires).

### 8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables qui sont survenus chez moins de 1 % des patients dans le groupe de l'analyse de l'innocuité des essais SOLO de phase 3 sont énumérés ci-dessous.

- **Affections hématologiques et du système lymphatique** : éosinophilie et thrombocytopénie.
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : érythème, induration, prurit au point de perfusion, éruption cutanée au point de perfusion.
- **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité.
- **Infections et infestations** : ostéomyélite.
- **Investigations** : augmentation du taux sanguin de bilirubine.
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypoglycémie et hyperuricémie.
- **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : ténosynovite.
- **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : bronchospasme et respiration sifflante.
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : œdème de Quincke, érythème polymorphe, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, vascularite leucocytoclasique.

### 8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

#### Conclusion des essais cliniques

Dans les essais cliniques SOLO de phase 3, l'incidence des résultats anormaux aux examens de laboratoire était équilibrée entre le groupe recevant ORITINIV et le groupe recevant la vancomycine et aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur le plan des valeurs hématologiques ou biochimiques ou des changements par rapport aux valeurs initiales. Des élévations transitoires des enzymes hépatiques (ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase) ont été observées dans les deux groupes. Voir le Tableau 3. Sur les 24 patients (10 patients recevant ORITINIV et 14 patients recevant de la vancomycine) présentant des élévations de l'AST ou de l'ALT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) dans le groupe des essais SOLO, les taux d'AST et d'ALT sont revenus aux valeurs initiales chez 17 patients (8 patients recevant ORITINIV et 9 patients recevant de la vancomycine). Pour les 7 autres patients (2 patients recevant ORITINIV et 5 patients recevant de la vancomycine), les taux d'AST ou d'ALT étaient en baisse et en voie de revenir aux valeurs initiales ou les patients ont été perdus de vue.

### 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables graves et/ou inattendus suivants, qui ne sont pas déjà énumérés ci-dessus, ont été signalés pendant l'utilisation d'ORITINIV après son approbation : douleur thoracique, mal de dos, frissons et tremblements.

## 9. Interactions médicamenteuses

### 9.1. Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation d'héparine sodique non fractionnée par voie intraveineuse est contre-indiquée pendant 120 heures (5 jours) après l'administration d'ORITINIV, car les résultats des tests évaluant le temps de thromboplastine partielle activée (*activated Partial Thromboplastin*

*Time*, aPTT) peuvent rester faussement élevés jusqu'à 120 heures (5 jours) après l'administration d'ORITINIV. Voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#).

## 9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

### • Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Une étude de détection des interactions médicamenteuses a été menée chez des volontaires en bonne santé (n = 16) afin d'évaluer l'administration concomitante d'une dose unique de 1 200 mg d'ORITINIV et de substrats tests pour plusieurs enzymes du CYP450. ORITINIV s'est avéré être un inhibiteur faible non spécifique (CYP2C9 et CYP2C19) ou un inducteur (CYP3A4 et CYP2D6) de plusieurs isoformes du CYP.

La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'ORITINIV avec des produits médicinaux ayant une fenêtre thérapeutique étroite et qui sont principalement métabolisés par l'une des enzymes CYP450 concernées (p. ex., la warfarine), car cette administration concomitante peut entraîner une hausse (p. ex., pour les substrats CYP2C9 et CYP2C19) ou une baisse (p. ex., pour les substrats CYP2D6 et CYP3A4) des concentrations des médicaments à marges thérapeutiques étroites. Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe de toxicité ou de manque d'efficacité s'ils ont reçu ORITINIV pendant qu'ils prennent un composé potentiellement concerné (p. ex., les patients doivent être surveillés pour déceler tout saignement s'ils reçoivent ORITINIV et la warfarine en concomitance); voir la section [7 Mises en garde et précautions](#).

## 9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le Tableau 4 sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Une étude visant à évaluer l'effet en matière d'interactions médicament-médicament d'une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine sur la pharmacocinétique d'une dose de S-warfarine a été menée auprès de 36 sujets en bonne santé. Les paramètres pharmacocinétiques de la S-warfarine ont été évalués après l'administration d'une dose unique de 25 mg de warfarine administrée seule ou administrée au début, 24 ou 72 heures après l'administration d'une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine. Les résultats n'ont montré aucun effet de l'oritavancine sur la  $C_{max}$  ou l'ASC de la S-warfarine.

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

[Nom propre/nom usuel]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	Risque potentiel de saignement associé à l'utilisation concomitante de warfarine. Il a été démontré qu'ORITINIV prolonge artificiellement le temps de prothrombine (TP) et le rapport international normalisé (RIN) jusqu'à 12 heures, ce qui rend la surveillance de l'effet anticoagulant de la warfarine non fiable jusqu'à 12 heures après l'administration d'une dose d'ORITINIV (voir <a href="#">7 Mises en garde et précautions</a> ).	Les patients doivent être surveillés pour déceler tout saignement s'ils reçoivent ORITINIV et la warfarine en concomitance (voir <a href="#">7 Mises en garde et précautions</a> ).

Légende : EC = Essai clinique.

### 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

- Prolongation de certains tests de coagulation en laboratoire

L'oritavancine peut artificiellement prolonger certains tests de coagulation en laboratoire en se liant aux réactifs phospholipidiques qui activent la coagulation et en empêchant leur action (Tableau 5); voir [7 Mises en garde et précautions](#). Pour les patients qui nécessitent une surveillance de l'effet anticoagulant pendant la période indiquée après l'administration d'ORITINIV, un test de coagulation non dépendant des phospholipides, comme un test du facteur Xa (chromogène) ou un autre anticoagulant ne nécessitant pas de surveillance de l'aPTT, peut être envisagé.

L'oritavancine n'affecte pas les tests utilisés pour le diagnostic de la thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH).

**Tableau 5 : Tests de coagulation affectés et non affectés par l'oritavancine**

Affecté par l'oritavancine	Non affecté par l'oritavancine
Temps de thromboplastine partielle activée ( <i>activated partial thromboplastin time</i> , aPTT), jusqu'à 120 heures	Test du facteur Xa chromogène
Temps de coagulation activée, jusqu'à 24 heures	Temps de thrombine (TT)
Concentrations de D-dimères, jusqu'à 72 heures	
Temps de venin de vipère Russell dilué ( <i>Dilute Russell's viper venom time</i> , DRVVT), jusqu'à 72 heures	
Rapport international normalisé (RIN), jusqu'à 12 heures	
Temps de prothrombine (TP), jusqu'à 12 heures	
Temps de coagulation avec silice, jusqu'à 18 heures	

- Résultats positifs aux tests direct et indirect à l'antiglobuline (TDA/TIA)

Des résultats positifs au test direct et au test indirect à l'antiglobuline (TDA/TIA) ont été observés lors de l'administration de produits à base d'ORITINIV dans le cadre d'études menées auprès de volontaires en bonne santé et de patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI). Un résultat positif au TIA peut interférer avec la correspondance croisée avant une transfusion sanguine.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1. Mode d'action

L'oritavancine a trois modes d'action : (i) inhibition de l'étape de transglycosylation (polymérisation) de la biosynthèse de la paroi cellulaire par fixation au peptide souche des précurseurs du peptidoglycane; (ii) inhibition de l'étape de transpeptidation (réticulation) de la biosynthèse de la paroi cellulaire par fixation aux segments de liaison des peptides de la paroi cellulaire; et (iii) perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne, menant à la dépolarisation, à la perméabilisation et à la mort rapide des cellules. Ces modes d'action multiples contribuent à l'activité bactéricide dépendante de la concentration de l'oritavancine. Voir [15 Microbiologie](#).

### 10.2. Pharmacodynamie

Selon des modèles animaux d'infection, l'activité antimicrobienne de l'oritavancine semble être en corrélation avec le rapport entre l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps et la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI). L'ASC du temps zéro à 72 heures est en corrélation avec l'activité antimicrobienne dans les études précliniques et cliniques.

Le traitement de micro-organismes à Gram positif cliniquement pertinents (p. ex., *S. aureus* et *S. pyogenes*) causant des ABSSSI avec une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine est appuyé par les analyses des réponses à l'exposition provenant des études précliniques et cliniques.

Dans une étude approfondie de l'intervalle QTc menée auprès de 148 sujets en bonne santé ayant reçu de l'oritavancine à raison d'une dose de 1 600 mg sur une période de 3 heures, l'oritavancine n'a

entraîné aucun allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc, mais a eu un effet léger et non cliniquement pertinent sur l'intervalle PR. D'autres études n'ont révélé aucun effet d'allongement significatif de l'intervalle QTc avec l'oritavancine.

### 10.3. Pharmacocinétique

L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données des deux essais cliniques de phase 3 portant sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) menés auprès de 297 patients. Les paramètres pharmacocinétiques moyens d'ORITINIV 400 mg chez les patients après l'administration d'une dose unique de 1 200 mg sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'ORITINIV 400 mg chez les patients ayant reçu une dose unique de 1 200 mg pour une ABSSSI (n = 297)**

Paramètre pharmacocinétique	Moyenne	% de CV
$C_{max}$ (µg/mL)	138	23,0
$ASC_{0-\infty}$ (µg h/mL)	2 800	28,6

$C_{max}$  = concentration plasmatique maximale;  $ASC_{0-\infty}$  = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, depuis le temps zéro jusqu'à l'infini.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens des produits à base d'oritavancine (ORITINIV 400 mg et ORITINIV 1 200 mg) chez les patients atteints d'ABSSSI sont présentés dans le Tableau 7. En raison de la différence en formulation entre les deux teneurs, ces données démontrent que les différences en formulation n'ont aucune incidence sur la pharmacocinétique du produit pharmaceutique.

**Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques moyens après l'administration d'une dose unique de 1 200 mg d'ORITINIV 1 200 mg par perfusion intraveineuse sur une période de 1 heure (N = 50) et d'oritavancine à 400 mg par perfusion intraveineuse sur une période de 3 heures (N = 50) chez les patients atteints d'ABSSSI**

Paramètre pharmacocinétique	ORITINIV 1 200 mg (1 heure)		ORITINIV 400 mg (3 heures)	
	Moyenne	% de CV	Moyenne	% de CV
$C_{max}$ (µg/mL)	148	29,1	112	30,8
$ASC_{0-72}$ (µg h/mL)	1 460	35,0	1 470	39,6

$C_{max}$  = concentration plasmatique maximale;  $ASC_{0-72}$  = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, depuis le temps zéro jusqu'à 72 heures.

ORITINIV 400 mg et ORITINIV 1 200 mg présentent une pharmacocinétique linéaire à une dose allant jusqu'à 1 200 mg. Le profil moyen de la concentration en fonction du temps de l'oritavancine prédit dans la population affiche un déclin multi-exponentiel avec une longue demi-vie plasmatique terminale.

#### Absorption

Sans objet.

## Distribution

L'oritavancine se fixe à 85 % environ aux protéines plasmatiques humaines. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, il est estimé que le volume de distribution total moyen est de l'ordre de 87,6 litres, ce qui indique que l'oritavancine est largement distribuée dans les tissus.

Les expositions ( $ASC_{0-24}$ ) à l'oritavancine dans le liquide de bulles cutanées équivalaient à 20 % de celles dans le plasma après une dose unique de 800 mg chez des sujets en bonne santé.

## Métabolisme

Aucun métabolite n'a été observé dans le plasma ou la bile des chiens et des rats traités par l'oritavancine, respectivement. Des études non cliniques, y compris des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains, ont indiqué que l'oritavancine n'est pas métabolisée.

## Élimination

Aucune étude de bilan de masse n'a été réalisée chez l'humain. Chez l'humain, l'oritavancine est excrétée lentement sous forme inchangée dans les selles et les urines; moins de 1 % et de 5 % de la dose a été retrouvé dans les selles et les urines, respectivement, après 2 semaines de collecte.

Selon des analyses pharmacocinétiques de population, l'oritavancine a une demi-vie terminale d'environ 245 heures et une clairance de 0,445 L/h.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** L'analyse pharmacocinétique de population des études de phase 3 à dose unique sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) menées chez des patients a indiqué que l'âge n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces sous-populations.
- **Sexe** L'analyse pharmacocinétique de population des études de phase 3 à dose unique sur les ABSSSI menées chez des patients a indiqué que le genre n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces sous-populations.
- **Origine ethnique** L'analyse pharmacocinétique de population des études de phase 3 à dose unique sur les ABSSSI menées chez des patients a indiqué que l'origine ethnique n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces sous-populations.
- **Insuffisance hépatique** La pharmacocinétique de l'oritavancine a été évaluée dans le cadre d'une étude menée auprès de sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B selon la classification Child-Pugh, n = 20) et comparée à des sujets en bonne santé (n = 20) dont le sexe, l'âge et le poids étaient similaires. Aucun changement pertinent n'a été observé dans la pharmacocinétique de l'oritavancine chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.  
Aucun ajustement posologique de l'oritavancine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée. La pharmacocinétique de l'oritavancine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'a pas été évaluée.
- **Insuffisance rénale** La pharmacocinétique de l'oritavancine a été examinée dans le cadre des essais de phase 3 sur les ABSSSI menés chez des patients ayant une fonction rénale normale,  $ClCr \geq 80$  mL/min (n = 238), une insuffisance rénale légère,  $ClCr$  de 50 à 79 mL/min (n = 48) et

une insuffisance rénale modérée, ClCr de 30 à 49 mL/min (n = 11). L'analyse pharmacocinétique de population indique que l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients sous dialyse.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'oritavancine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'a pas été évaluée.

L'agent solubilisant HPβCD est excrété dans l'urine. La clairance de l'HPβCD peut être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La signification clinique de cette observation est inconnue.

### 11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Les flacons d'ORITINIV 400 mg et d'ORITINIV 1 200 mg doivent être conservés à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Pour ORITINIV 400 mg, la solution intraveineuse diluée dans une poche pour perfusion intraveineuse doit être utilisée dans les **6 heures** lorsqu'elle est conservée à température ambiante (de 15 à 30 °C) ou dans les 12 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. La durée de conservation combinée (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche) et la durée de perfusion de 3 heures ne doivent pas dépasser **6 heures** si la solution est conservée à température ambiante (de 15 à 30 °C) ou 12 heures si elle est conservée au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Pour ORITINIV 1 200 mg, la solution intraveineuse diluée dans une poche pour perfusion intraveineuse doit être utilisée dans les **4 heures** lorsqu'elle est conservée à température ambiante (de 15 à 30 °C) ou dans les 12 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. La durée de conservation combinée (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche) et la durée de perfusion de 1 heure ne doivent pas dépasser **4 heures** si la solution est conservée à température ambiante (de 15 à 30 °C) ou 12 heures si elle est conservée au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

### 12. Particularités de manipulation du produit

- **Incompatibilités**

ORITINIV 400 mg est administré par voie intraveineuse. ORITINIV 400 mg ne doit être dilué que dans du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile. Ne PAS utiliser de chlorure de sodium injectable pour la dilution, car il est incompatible avec ORITINIV 400 mg et pourrait causer une précipitation du médicament. Par conséquent, d'autres substances intraveineuses, additifs ou autres médicaments mélangés au chlorure de sodium injectable ne doivent pas être ajoutés aux flacons à dose unique d'ORITINIV 400 mg ou perfusés simultanément par la même tubulure intraveineuse ou par un port intraveineux commun.

De plus, les médicaments préparés à un pH basique ou neutre peuvent être incompatibles avec ORITINIV 400 mg. ORITINIV 400 mg ne doit pas être administré simultanément avec des médicaments intraveineux couramment utilisés par un port intraveineux commun. Si la même tubulure intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de médicaments supplémentaires, la tubulure doit être rincée avant et après la perfusion d'ORITINIV 400 mg avec du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile.

ORITINIV 1 200 mg est administré par voie intraveineuse. ORITINIV 1 200 mg ne doit être dilué qu'avec du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile ou du chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

e277468

De plus, les médicaments préparés à un pH basique ou neutre peuvent être incompatibles avec ORITINIV 1 200 mg. ORITINIV 1 200 mg ne doit pas être administré simultanément avec des médicaments intraveineux couramment utilisés par un port intraveineux commun. Si la même tubulure intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de médicaments supplémentaires, la tubulure doit être rincée avant et après la perfusion d'ORITINIV 1 200 mg avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

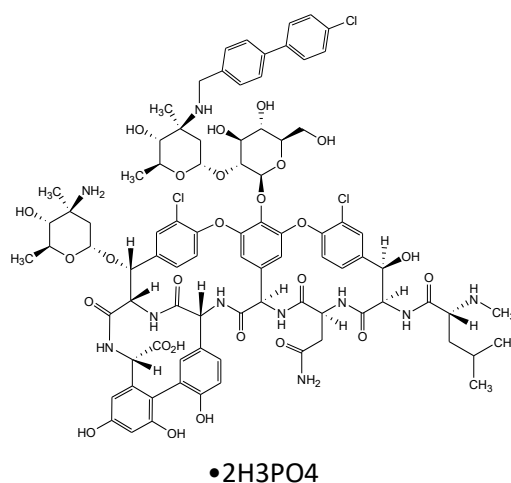
#### Substance médicamenteuse

Nom propre/usuel : phosphate d'oritavancine

Nom chimique : [4''R]-22-O-(3-amino-2,3,6-tridéoxy-3-C-méthyle- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)-N3''-[(4'-chloro[1,1'-biphényle]-4-yl)méthyle] phosphate de vancomycine [1:2] [sel]

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{86}H_{97}N_{10}O_{26}Cl_3 \cdot 2H_3PO_4$  et le poids moléculaire est de 1 989,09 g mol<sup>-1</sup>. Le poids de base de l'oritavancine est de 1 793,12 g mol<sup>-1</sup>.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

(a) Forme physique (par exemple [p. ex.], forme polymorphique, solvate, hydrate) :

Solide blanc à rose pâle

(b) Solubilité et dose/volume de solubilité sur la plage de pH physiologique (1,2 à 6,8) :

Soluble dans l'eau (60,75 mg/mL); la solubilité est affectée par le pH et les espèces tampons utilisées; diminue considérablement à un pH neutre/basique; la solubilité dans du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile est comprise entre  $\geq 33,3$  et  $< 100$  mg/mL.

(c) pKa :

Les constantes d'ionisation sont 3,2, 7,1, 7,4, 8,8, 9,6, 10,3, 12,1 (0,2 mM dans 0,166 M de NaCl).

#### Caractéristiques du produit :

ORITINIV (oritavancine) en poudre pour solution injectable contient du diphosphate d'oritavancine, un médicament antibactérien lipoglycopeptidique semi-synthétique pour perfusion intraveineuse.

ORITINIV 400 mg pour injection est fourni sous forme de poudre lyophilisée stérile blanche à blanc cassé dans un flacon de verre transparent à dose unique contenant 400 mg d'oritavancine (équivalent à 444 mg de diphosphate d'oritavancine).

Chaque flacon est reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables et dilué de nouveau dans du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour perfusion intraveineuse. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion devraient être une solution claire, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles; voir [4 Posologie et administration](#).

ORITINIV 1 200 mg pour injection est fourni sous forme de poudre lyophilisée stérile blanche à blanc cassé ou rose dans un flacon de verre transparent à dose unique contenant 1 200 mg d'oritavancine (équivalent à 1 331,16 mg de diphosphate d'oritavancine).

Le flacon est reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables et dilué de nouveau avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou du dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour perfusion intraveineuse. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion devraient être une solution claire, incolore à rose pâle, exempte de particules visibles; voir [4 Posologie et administration](#).

## 14. Études cliniques

### 14.1. Études cliniques par indication

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

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
SOLO I (tmc-ori-10-01)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique d'ORITINIV par voie intraveineuse par rapport à la vancomycine par voie intraveineuse pour le traitement des patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées	ORITINIV : dose unique de 1 200 mg administrée par perfusion i.v., suivie de perfusions de placebo toutes les 12 heures, pendant 7 à 10 jours.  Vancomycine : administrée à raison d'une dose de 1 g ou de 15 mg/kg par perfusion i.v., toutes les 12 heures pendant 7 à 10 jours	Patients atteints d'ABSSSI ORITINIV : n = 475 Vancomycine : n = 479	45,2 ans (18 à 93 ans)	Hommes : n = 602 (63,1 %)  Femmes : n = 352 (36,9 %)

SOLO II (tmc-ori-10-02)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique d'ORITINIV par voie intraveineuse par rapport à la vancomycine par voie intraveineuse pour le traitement des patients atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées	ORITINIV : dose unique de 1 200 mg administrée par perfusion i.v., suivie de perfusions de placebo toutes les 12 heures, pendant 7 à 10 jours.  Vancomycine : administrée à raison d'une dose de 1 g ou de 15 mg/kg par perfusion i.v., toutes les 12 heures pendant 7 à 10 jours	Patients atteints d'ABSSSI ORITINIV : n = 503 Vancomycine : n = 502	44,7 ans (18 à 92 ans)	Hommes : n = 681 (67,8 %)  Femmes : n = 324 (32,2 %)
----------------------------	--	---	---	------------------------	--

<sup>a</sup> ABSSSI : les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées comprenaient les infections traumatiques et des plaies chirurgicales (apparition dans les 7 jours précédant la répartition aléatoire et au plus tard dans les 30 jours suivant le traumatisme ou l'intervention chirurgicale), la cellulite/l'érysipèle (apparition dans les 7 jours précédant la répartition aléatoire) et les principaux abcès cutanés. L'inclusion nécessitait également la présence de signes et de symptômes d'inflammation systémique et une surface de lésion minimale de 75,0 cm<sup>2</sup>.

i.v. = intraveineuse.

Au total, 1 987 adultes atteints d'une ABSSSI documentée cliniquement soupçonnée ou confirmée causée par des agents pathogènes à Gram positif ont été répartis aléatoirement dans deux essais multinationaux et multicentriques de conception identique, à répartition aléatoire, à double insu et de non-infériorité (SOLO I et SOLO II) comparant une dose unique de 1 200 mg d'ORITINIV administrée par voie intraveineuse à la vancomycine administrée par voie intraveineuse (1 g ou 15 mg/kg toutes les 12 heures) pendant 7 à 10 jours. La population de l'analyse primaire (intention de traiter modifiée, ITTm) comprenait tous les patients répartis aléatoirement qui ont reçu tout médicament à l'étude. Les patients pouvaient recevoir de l'aztréonam ou du métronidazole en concomitance pour une infection à Gram négatif ou à germes anaérobies soupçonnée, respectivement.

Les caractéristiques démographiques et initiales des patients étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Dans les deux essais, environ 64 % des patients étaient de race blanche et 65 % étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 45 ans et l'indice de masse corporelle moyen était de 27 kg/m<sup>2</sup>. Environ 60 % des patients inscrits provenaient des États-Unis et 27 % d'Asie. 14 % des patients présentaient des antécédents de diabète. Les types d'ABSSSI dans les deux essais comprenaient la cellulite/l'érysipèle (40 %), les infections liées aux plaies (29 %) et les abcès cutanés majeurs (31 %). La surface médiane de la région infectée au départ était de 266,6 cm<sup>2</sup> dans les deux essais.

Dans les deux essais, le critère d'évaluation principal était la réponse clinique précoce (répondeur), définie comme l'arrêt de la propagation ou la réduction de la taille de la lésion initiale, l'absence de

fièvre et l'absence de médicament antibactérien de secours 48 à 72 heures après l'instauration du traitement. Voir le Tableau 9.

Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 20 % ou plus de la surface de la lésion par rapport aux valeurs initiales 48 à 72 heures après l'instauration du traitement (voir le Tableau 10) et la guérison clinique évaluée par le chercheur lors de l'évaluation post-traitement réalisée aux jours 14 à 24 (7 à 14 jours après la fin du traitement à l'insu) (voir le Tableau 11). Un patient était catégorisé comme un succès clinique si le patient avait présenté une résolution complète ou presque complète des signes et symptômes initiaux liés au site primaire de l'ABSSSI (érythème, induration/œdème, drainage purulent, fluctuation, douleur, sensibilité, augmentation locale de la chaleur) de sorte qu'aucun autre traitement par des médicaments antibactériens n'avait été nécessaire.

Le critère d'évaluation principal et les deux principaux critères d'évaluation secondaires ont été prédéterminés pour les tests de non-infériorité avec une marge de 10 % selon la population en intention de traiter modifiée (ITTm).

### Résultats de l'étude

**Tableau 9 – Taux de réponse clinique dans les essais sur les ABSSSI déterminés en fonction des patients présentant une réponse clinique précoce<sup>a, b</sup> 48 à 72 heures après l'instauration du traitement**

Étude	Oritavancine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Différence (IC à 95 %) <sup>c</sup>
SOLO I (tmc-ori-10-01)	391/475 (82,3)	378/479 (78,9)	3,4 (-1,6; 8,4)
SOLO II (tmc-ori-10-02)	403/503 (80,1)	416/502 (82,9)	-2,7 (-7,5; 2,0)

<sup>a</sup> Arrêt de la propagation ou réduction de la taille de la lésion initiale, absence de fièvre (< 37,7 °C) et aucun médicament antibactérien de secours après 48 à 72 heures.

<sup>b</sup> Les patients qui sont décédés 48 à 72 heures après l'instauration du traitement ou qui ont présenté une augmentation de la taille de la lésion 48 à 72 heures après le début du traitement ou qui ont utilisé un traitement antibactérien non lié à l'étude au cours des 72 premières heures ou qui ont subi une intervention chirurgicale non planifiée supplémentaire ou pour lesquels il manquait des mesures requises au cours des 72 premières heures suivant le début du traitement ont été classés comme des non-répondeurs.

<sup>c</sup> IC à 95 % basé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

**Tableau 10 – Taux de réponse clinique<sup>a</sup> dans les essais sur les ABSSSI déterminés en fonction d'une réduction de 20 % ou plus de la surface de la lésion 48 à 72 heures après l'instauration du traitement**

Étude	Oritavancine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Différence (IC à 95 %) <sup>b</sup>
SOLO I (tmc-ori-10-01)	413/475 (86,9)	397/479 (82,9)	4,1 (-0,5; 8,6)
SOLO II (tmc-ori-10-02)	432/503 (85,9)	428/502 (85,3)	0,6 (-3,7; 5,0)

<sup>a</sup> Les patients qui sont décédés 48 à 72 heures après l'instauration du traitement ou qui ont présenté une augmentation de la taille de la lésion 48 à 72 heures après le début du traitement ou qui ont utilisé un traitement antibactérien non lié à l'étude au cours des 72 premières heures ou qui ont subi une intervention chirurgicale non planifiée supplémentaire ou pour lesquels

il manquait des mesures requises au cours des 72 premières heures suivant le début du traitement ont été classés comme des non-répondeurs.

<sup>c</sup> IC à 95 % basé sur l'approximation normale de la distribution binomiale.

**Tableau 11 – Taux de guérison clinique évalués par le chercheur<sup>a</sup> dans les essais sur les ABSSSI lors de la visite de suivi (7 à 14 jours après la fin du traitement)**

Étude	Oritavancine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Différence (IC à 95 %) <sup>b</sup>
SOLO I (tmc-ori-10-01), ITTm	378/475 (79,6)	383/479 (80,0)	-0,4 (-5,5; 4,7)
CE	362/394 (91,9)	370/397 (93,2)	-1,3 (-5,0; 2,3)
SOLO II (tmc-ori-10-02), ITTm	416/503 (82,7)	404/502 (80,5)	2,2 (-2,6; 7,0)
CE	398/427 (93,2)	387/408 (94,9)	-1,6 (-4,9; 1,6)

<sup>a</sup> La guérison clinique était définie comme étant obtenue si le patient présentait une résolution complète ou presque complète des signes et symptômes initiaux, comme décrit ci-dessus.

<sup>b</sup> L'IC à 95 % basé sur l'approximation normale de la population en ITTm de distribution binomiale était composé de tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu le médicament à l'étude; la population CE était composée de tous les patients en ITTm qui n'ont pas dérogé aux critères d'inclusion et d'exclusion, ont terminé le traitement et ont été évalués par le chercheur lors de la visite de suivi.

**Résultats par agent pathogène de référence :** Le Tableau 12 présente les résultats chez les patients présentant un agent pathogène de référence identifié dans la population en intention de traiter microbiologique (ITTmicro) dans une analyse groupée des études SOLO I et SOLO II. Les résultats présentés dans le tableau sont les taux de réponse clinique obtenus après 48 à 72 heures et les taux de succès clinique obtenus au suivi réalisé aux jours 14 à 24 de l'étude.

**Tableau 12 – Résultats par agent pathogène de référence (ITTmicro)**

Agent pathogène	Après 48 à 72 heures				Jours 14 à 24 de l'étude	
	Répondeur clinique précoce <sup>a</sup>		Réduction ≥ 20 % de la taille de la lésion <sup>b</sup>		Guérison clinique <sup>c</sup>	
	Oritavancine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Oritavancine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Oritavancine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	388/470 = 82,6 %	391/468 = 83,5 %	419/470 = 89,1 %	404/468 = 86,3 %	389/470 = 82,8 %	393/468 = 84 %
Sensible à la méthicilline	222/268 (82,8)	233/272 (85,7)	231/268 (86,2)	232/272 (85,3)	220/268 (82,1)	229/272 (84,2)
Résistant à la méthicilline	166/204 (81,4)	162/201 (80,6)	190/204 (93,1)	175/201 (87,1)	170/204 (83,3)	169/201 (84,1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21/31 (67,7)	23/32 (71,9)	24/31 (77,4)	24/32 (75,0)	25/31 (80,6)	23/32 (71,9)

<i>Streptococcus agalactiae</i>	7/8 (87,5)	12/12 (100,0)	8/8 (100,0)	12/12 (100,0)	7/8 (87,5)	11/12 (91,7)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	7/9 (77,8)	6/6 (100,0)	6/9 (66,7)	5/6 (83,3)	7/9 (77,8)	3/6 (50,0)
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	28/33 (84,8)	40/45 (88,9)	29/33 (87,9)	42/45 (93,3)	25/33 (75,8)	38/45 (84,4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11/13 (84,6)	10/12 (83,3)	10/13 (76,9)	8/12 (66,7)	8/13 (61,5)	9/12 (75,0)

<sup>a</sup> La réponse clinique précoce a été définie comme un critère composé de l'arrêt de la propagation ou de la réduction de la taille de la lésion initiale, de l'absence de fièvre et de l'absence de médicament antibactérien de secours après 48 à 72 heures.

<sup>b</sup> Patients ayant obtenu une réduction de 20 % ou plus de la surface de la lésion par rapport aux valeurs initiales 48 à 72 heures après l'instauration du traitement.

<sup>c</sup> La guérison clinique était définie comme étant obtenue si le patient présentait une résolution complète ou presque complète des signes et symptômes initiaux, comme décrit ci-dessus.

## 15. Microbiologie

ORITINIV est un médicament antibactérien lipoglycopeptidique semi-synthétique. ORITINIV exerce une activité bactéricide dépendante de la concentration *in vitro* contre *S. aureus*, *S. pyogenes* et *E. faecalis*.

### Mode d'action

Voir [10.1 Pharmacologie clinique, Mode d'action](#).

### Résistance

Dans les études sur les passages en série, une résistance à l'oritavancine a été observée dans les isolats de *S. aureus* et d'*E. faecalis*. Aucune résistance à l'oritavancine n'a été observée dans les études cliniques.

### Interaction avec d'autres antimicrobiens

Dans les études *in vitro*, l'oritavancine exerce une activité bactéricide synergique en association avec la gentamicine, la moxifloxacine ou la rifampicine contre les isolats de *S. aureus* sensible à la méthicilline (SASM), avec la gentamicine ou le linézolide contre les isolats de souches hétérogènes de *S. aureus* de résistance intermédiaire à la vancomycine (SARIVh), SARIV et *S. aureus* résistant à la vancomycine (SARV), et avec la rifampicine contre les isolats de SARV. Des études *in vitro* n'ont démontré aucun antagonisme entre l'oritavancine et la gentamicine, la moxifloxacine, le linézolide ou la rifampine.

### Activité antibactérienne

L'oritavancine s'est révélée active contre la plupart des isolats des bactéries suivantes, tant *in vitro* que dans les infections cliniques; voir [1 Indications](#).

Microorganismes à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (comprend *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)
- *Enterococcus faecalis* (isolats sensibles à la vancomycine seulement)

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique n'a pas été établie.

Au moins 90 % des isolats des microorganismes suivants présentent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale à 0,12 mcg/mL pour l'oritavancine. Cependant, l'efficacité et l'innocuité de l'oritavancine dans le traitement des infections cliniques causées par ces bactéries n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

- *Enterococcus faecium* (isolats sensibles à la vancomycine seulement)

#### **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.

#### **Techniques de dilution**

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour établir les concentrations minimales inhibitrices (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. La poudre d'oritavancine est dissoute et diluée en présence de polysorbate 80 à 0,002 % et le milieu d'essai en bouillon est complété par du polysorbate 80 à une concentration finale de 0,002 %. Les critères d'interprétation des valeurs des CMI approuvés par le Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) sont présentés dans le Tableau 13.

**Tableau 13 : Critères d'interprétation des tests de sensibilité pour les CMI de l'oritavancine<sup>a</sup>**

Agent pathogène	Valeur de la CMI sensible (mcg/mL)		
	S	I <sup>b</sup>	R <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les isolats résistants à la méthicilline)	≤ 0,12	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> et <i>Streptococcus intermedius</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine seulement)	≤ 0,12	-	-

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

<sup>a</sup> Déterminé par microdilution en bouillon avec du polysorbate 80 à 0,002 % pendant la dissolution et la dilution de l'oritavancine et lors de l'analyse finale.

<sup>b</sup> L'absence actuelle d'isolats résistants empêche la définition de tout résultat autre que « sensible ». Les isolats qui produisent des résultats d'analyse autres que « sensible » doivent être testés à nouveau et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être soumis à un laboratoire de référence pour d'autres analyses.

### Contrôle de la qualité

Les limites de contrôle de la qualité (CQ) pour les tests de sensibilité avec les CMI sont indiquées dans le Tableau 14.

**Tableau 14 : Plages de CQ pour l'oritavancine<sup>a</sup>**

Souche de contrôle de la qualité	Plage de CMI (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,016 à 0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,001 à 0,004
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,008 à 0,03

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

<sup>a</sup> Déterminé par microdilution en bouillon avec du polysorbate 80 à 0,002 % pendant la dissolution et la dilution de l'oritavancine et lors de l'analyse finale.

## 16. Toxicologie non clinique

**Génotoxicité :** On n'a trouvé aucun potentiel mutagène ou clastogène de l'oritavancine dans une batterie de tests, y compris un test d'Ames, un test d'aberration chromosomique *in vitro* dans les cellules ovariennes de hamster chinois, un test de mutation directe *in vitro* dans les cellules de lymphome de souris et un test *in vivo* du micronoyau de souris.

**Cancérogénicité :** Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérigène de l'oritavancine ou pour déterminer si celle-ci affecte la fertilité chez les mâles et les femelles.

**Toxicité pour la reproduction et le développement :** Lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg, l'oritavancine n'a pas affecté la fertilité ou la capacité reproductive des rats mâles et femelles. L'oritavancine n'a pas affecté la fertilité ou la capacité reproductive des rats mâles (exposés à des doses quotidiennes allant jusqu'à 30 mg/kg pendant au moins 4 semaines) et des rates (exposées à des doses quotidiennes allant jusqu'à 30 mg/kg pendant au

e277468

moins 2 semaines avant l'accouplement). Ces doses quotidiennes seraient équivalentes à une dose humaine de 300 mg, soit 25 % de la dose clinique. Des doses plus élevées n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études non cliniques sur la fertilité.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

#### PrORITINIV

#### Oritavancine pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ORITINIV**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ORITINIV**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- Des réactions allergiques graves, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec l'utilisation d'oritavancine.

#### À quoi sert ORITINIV :

- ORITINIV est utilisé chez les adultes pour traiter les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI), causées par certains types de bactéries. L'ABSSSI est un type d'infection de la peau et des tissus cutanés.
- ORITINIV agit seulement contre certains types de bactéries à Gram positif. Il ne peut être utilisé que pour traiter les infections causées par ces types de bactéries à Gram positif.

Les antibactériens comme ORITINIV **ne** traitent **que** les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume banal.

#### Comment fonctionne ORITINIV :

ORITINIV est un médicament antibactérien qui contient la substance active oritavancine. L'oritavancine est un type d'antibiotique (antibiotique lipoglycopeptidique) qui peut tuer certaines bactéries ou arrêter leur croissance.

#### Les ingrédients d'ORITINIV sont :

- **ORITINIV 400 mg**

Ingrédients médicinaux : oritavancine (sous forme de phosphate d'oritavancine).

Ingrédients non médicinaux : mannitol et acide phosphorique.

- **ORITINIV 1 200 mg**

Ingrédients médicinaux : oritavancine (sous forme de phosphate d'oritavancine).

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP $\beta$ CD), mannitol et acide phosphorique ou hydroxyde de sodium.

**ORITINIV se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Poudre pour solution; 400 mg/flacon et 1 200 mg/flacon.

**N'utilisez pas ORITINIV dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à l'oritavancine ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir « **Les ingrédients d'ORITINIV sont** »).
- Vous allez recevoir de l'héparine sodique non fractionnée par voie intraveineuse (anticoagulant) dans les 5 jours (120 heures) suivant l'administration d'ORITINIV. L'oritavancine interfère avec certains tests d'anticoagulation en laboratoire utilisés pour surveiller les patients qui reçoivent de l'héparine sodique non fractionnée par voie intraveineuse.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ORITINIV, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique aux antibiotiques glycopeptides, comme la vancomycine, la téicoplanine\* et la ramoplanine\*;
- vous avez déjà eu des réactions liées à la perfusion (bouffées vasomotrices dans le haut du corps, urticaire, démangeaisons et/ou éruptions cutanées, douleurs thoraciques, mal de dos, frissons et tremblements) avec l'utilisation d'antibiotiques glycopeptides;
- vous avez ou on soupçonne que vous avez une infection osseuse (ostéomyélite);
- vous avez ou on soupçonne que vous avez une diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD), qui est une infection intestinale grave. Si vous avez une diarrhée, informez-en votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre ORITINIV;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez.

\* Non commercialisé au Canada.

**Autres mises en garde :**

- Il a été démontré que l'oritavancine interfère avec certains tests de coagulation en laboratoire. Les résultats de ces tests ne sont pas fiables après l'administration d'ORITINIV. Votre professionnel de la santé utilisera une autre méthode pour surveiller votre état.
  - L'oritavancine interfère avec le test utilisé pour surveiller l'effet anticoagulant de la warfarine. Le résultat de ce test n'est pas fiable jusqu'à 12 heures après avoir reçu ORITINIV. Si vous recevez ORITINIV et de la warfarine, votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler tout saignement.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec ORITINIV comprennent :

- L'héparine sodique non fractionnée par voie intraveineuse (médicament anticoagulant) ne doit pas être utilisée dans les 5 jours (120 heures) suivant l'administration d'ORITINIV. L'oritavancine interfère avec certains tests d'anticoagulation en laboratoire utilisés pour surveiller les patients qui reçoivent de l'héparine sodique non fractionnée par voie intraveineuse.

**Les produits suivants pourraient également interagir avec ORITINIV :**

- Warfarine (utilisée pour traiter et prévenir les caillots sanguins)

**Comment utiliser ORITINIV :**

- ORITINIV vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.
- Même si vous vous sentez mieux en début de traitement, votre professionnel de la santé continuera à vous traiter avec ORITINIV jusqu'à ce que l'infection disparaisse.
- Une mauvaise utilisation ou une surutilisation d'ORITINIV pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ORITINIV (résistance). Cela signifie qu'ORITINIV pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir.

**Dose habituelle :**

ORITINIV 400 mg : il est administré en une dose unique de 1 200 mg (l'équivalent de 3 flacons) dans une veine pendant 3 heures.

ORITINIV 1 200 mg : il est administré en une dose unique de 1 200 mg dans une veine pendant 1 heure.

**Surdose :**

En cas de surdose, des mesures de soutien doivent être prises. L'oritavancine n'est pas éliminée du sang par hémodialyse.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ORITINIV, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ORITINIV :**

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

FRÉQUENT

- Étourdissements
- Maux de tête
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Constipation
- Indigestion
- Urticaire
- Démangeaisons
- Douleur musculaire
- Inflammation de la veine au point de perfusion
- Réaction au point de perfusion
- Extravasation au point de perfusion (fuite du médicament par voie intraveineuse dans les tissus environnants)
- Douleur abdominale
- Fièvre
- Fatigue
- Frissons
- Occlusion du dispositif (blocage de la ligne intraveineuse)
- Infection
- Insomnie
- Mal de gorge
- Toux
- Augmentation de l'alanine aminotransférase
- Augmentation de l'aspartate aminotransférase

#### PEU FRÉQUENT

- Taux élevés d'acide urique dans le corps (hyperuricémie)
- Respiration sifflante
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins (vascularite leucocytoclasique)
- Bouffées vasomotrices
- Inflammation des tissus autour des tendons (téno-synovite)
- Rougeur au point de perfusion (érythème)
- Durcissement des tissus mous au point de perfusion (induration au point de perfusion)
- Démangeaisons au point de perfusion
- Éruption cutanée au point de perfusion
- Augmentation du taux sanguin de bilirubine

#### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Abcès</b> (au niveau d'un membre et sous-cutané) (enflure remplie de pus sur la peau ou les tissus mous d'un membre) : douleur, enflure, rougeur, fièvre		✓	
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	
<b>Cellulite</b> (infection de la peau) : douleur, sensibilité, enflure, rougeur de la peau		✓	
<b>Dyspnée</b> (essoufflement) : difficulté à respirer, essoufflement, serrement de poitrine		✓	
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, accélération du pouls ou palpitations cardiaques		✓	
<b>Œdème périphérique</b> (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains enflées ou gonflées, sensation de lourdeur, douleur ou raideur			✓
<b>Tachycardie</b> (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, accélération du rythme cardiaque		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Œdème de Quincke</b> (enflure des tissus sous la peau) : difficulté à respirer; enflure du visage, des mains et des pieds, des organes			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
généitaux, de la langue et de la gorge; enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			
<b>Bronchospasme</b> (causé par un rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec respiration sifflante ou toux			✓
<b>Éosinophilie</b> (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante		✓	
<b>Érythème polymorphe</b> (une réaction allergique cutanée) : plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, possiblement avec cloques ou croûtes au centre; lèvres enflées, légères démangeaisons ou sensation de brûlure possibles			✓
<b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, picotements et larmolement oculaires			✓
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) : soif, miction fréquente, faim, nausées et étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, faible énergie		✓	
<b>Ostéomyélite</b> (infection des os) : enflure, douleur dans un os spécifique avec rougeur sus-jacente, fièvre et faiblesse		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Thrombocytopénie</b> (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Votre professionnel de la santé conservera ORITINIV pour vous.

#### Pour en savoir plus sur ORITINIV :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant [www.xediton.com](http://www.xediton.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-XEDITON (933-4866).

Le présent feuillet a été rédigé par Xediton Pharmaceuticals Inc.

e277468

Date d'approbation : 2025-09-12