

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIBATIV 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

VIBATIV 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

VIBATIV 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 250 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate).

VIBATIV 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 750 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate).

Après reconstitution, chaque ml contient 15 mg de télavancine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre, compacte, entière ou fragmentée, blanche à rose pâle

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

VIBATIV est indiqué chez l'adulte dans le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), connues ou suspectées d'être dues à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

VIBATIV ne doit être utilisé que dans les situations où l'absence d'alternatives adaptées est connue ou suspectée (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes*

Le schéma posologique recommandé est de 10 mg/kg, une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 21 jours.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Les patients âgés doivent recevoir une dose de télavancine adaptée à leur poids corporel et à leur fonction rénale (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose initiale doit être adaptée à la clairance de la créatinine calculée ou mesurée, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Chez les patients présentant des modifications cliniquement pertinentes de la fonction rénale, les adaptations posologiques pendant le traitement doivent être effectuées sur la base de la clairance de la créatinine calculée ou mesurée, conformément au tableau.

Clairance de la créatinine* (ml/min)	Posologie
> 50	10 mg/kg toutes les 24 heures
30-50	7,5 mg/kg toutes les 24 heures

\*Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault

L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou une clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

### *Insuffisance hépatique*

Une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2) n'a pas entraîné de changement notable de la pharmacocinétique de la télavancine. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration de télavancine à des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). Il faut donc prendre des précautions lors d'administration de télavancine à ces patients.

### *Patients obèses*

Les patients obèses (obésité définie par un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) doivent recevoir de la télavancine à une dose réduite à 7,5 mg/kg une fois toutes les 24 heures (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de VIBATIV chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie intraveineuse

VIBATIV doit être reconstitué et dilué avant l'administration en perfusion intraveineuse de 60 minutes par une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Ne pas administrer par injection en bolus. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire clairance de la créatinine [ClCr] < 30 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse (voir rubrique 4.4)

Insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4)

Grossesse (voir rubrique 4.6)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale

Dans les études cliniques, un risque accru de mortalité a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë préexistante qui recevaient de la télavancine. La mortalité toutes causes confondues a été de 32/73 (44 %) dans le groupe télavancine et de 16/64 (25 %) dans le groupe vancomycine, tandis qu'elle a été de respectivement 118/678 (17 %) et 124/688 (18 %) chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale aiguë lors de l'inclusion. Par conséquent, l'utilisation

de la télavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë préexistante et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Effets indésirables rénaux

D'après l'analyse des données issues des études cliniques (PN et infections compliquées de la peau et des tissus mous), des effets indésirables rénaux ont été rapportés plus fréquemment chez les patients recevant de la télavancine que chez les patients traités par la vancomycine (3,8 % *versus* 2,2 % respectivement). Chez les patients recevant de la télavancine, la fonction rénale (créatininémie et débit urinaire pour recherche d'une oligurie/anurie) doit être contrôlée chaque jour pendant au moins les 3 à 5 premiers jours de traitement et toutes les 48 à 72 heures ensuite. La dose initiale et les adaptations posologiques pendant le traitement doivent être basées sur la clairance de la créatinine calculée ou mesurée conformément au schéma posologique indiqué à la rubrique 4.2. En cas de diminution importante de la fonction rénale au cours du traitement, le bénéfice de la poursuite du traitement par télavancine doit être évalué.

#### Autres facteurs susceptibles de majorer le risque de néphrotoxicité

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de VIBATIV chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments néphrotoxiques et chez les patients présentant une maladie rénale préexistante ou une comorbidité connue pour prédisposer à une dysfonction rénale (par exemple diabète, insuffisance cardiaque congestive, hypertension).

#### Réactions liées à la perfusion

Les perfusions intraveineuses rapides d'antibiotiques de la classe des glycopeptides ont été associées à des réactions de type syndrome de l'homme rouge (« Red man syndrome »), avec des rougeurs de la partie supérieure du corps, une urticaire, un prurit ou une éruption cutanée (voir rubrique 4.8).

L'interruption ou le ralentissement de la perfusion peut entraîner l'arrêt de ces réactions. Les réactions liées à la perfusion peuvent être limitées si la dose quotidienne est perfusée sur une heure.

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportées lors de l'utilisation de télavancine, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. En cas de réaction allergique à la télavancine, interrompre le traitement et instaurer une prise en charge médicale adaptée.

Des réactions d'hypersensibilité croisée, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients présentant des antécédents d'allergie à la vancomycine. La télavancine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la vancomycine. En cas de réaction allergique à la télavancine, interrompre le traitement et instaurer une prise en charge médicale adaptée.

#### Allongement de l'intervalle QTc

Une étude de l'intervalle QTc conduite avec des doses de télavancine de 7,5 et 15 mg/kg, *versus* un comparateur non actif (véhicule) et *versus* un comparateur actif (400 mg de moxifloxacine), a montré que l'administration une fois par jour pendant 3 jours se traduisait par un allongement moyen de l'intervalle QTcF (corrigé par rapport à la valeur obtenue pour le véhicule seul), de respectivement 4,1 et 4,5 millisecondes pour la télavancine *versus* un allongement de 9,2 millisecondes pour la moxifloxacine.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'utilisation de la télavancine pour traiter les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. De plus, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'utilisation de la télavancine pour traiter des patients présentant un syndrome du QT long congénital, un allongement connu de l'intervalle QTc, une insuffisance cardiaque décompensée ou une hypertrophie ventriculaire gauche sévère, ces patients n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques de la télavancine.

### Ototoxicité

Comme avec les autres glycopeptides, une ototoxicité (surdité et acouphènes) a été rapportée chez les patients traités par la télavancine (voir rubrique 4.8). Les patients qui développent des signes et symptômes d'altération de l'audition ou des affections de l'oreille interne au cours du traitement par la télavancine doivent être soigneusement évalués et surveillés (voir rubrique 4.8). Les patients recevant la télavancine en association concomitante ou séquentielle avec d'autres médicaments ayant un potentiel ototoxique connu doivent être surveillés étroitement et le bénéfice de la télavancine doit être évalué en cas de diminution de l'audition.

### Surinfection

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner une prolifération excessive de micro-organismes non-sensibles. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection au cours du traitement.

### Colite associée aux antibiotiques et colite pseudomembraneuse

Des cas de colites associées aux antibiotiques et de colites pseudomembraneuses, d'une intensité légère à mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques, y compris la télavancine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou peu de temps après le traitement.

### Associations antibiotiques

La télavancine n'est active que sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1 pour des informations sur le spectre d'activité antibiotique). Dans les infections mixtes où la présence de bactéries à Gram négatif et/ou de certaines bactéries anaérobies est suspectée, VIBATIV doit être administré en association avec le ou les antibactérien(s) approprié(s).

### Groupes particuliers de patients

Les études dans la pneumonie nosocomiale ont exclu les patients avec des pneumopathies connues ou suspectées telles que des maladies granulomateuses, un cancer du poumon ou d'autres cancers avec métastases pulmonaires ; une mucoviscidose ou une tuberculose active ; une pneumonie à *Legionella pneumophila* ; une méningite, une endocardite ou une ostéomyélite ; un choc réfractaire défini comme une pression artérielle systolique en décubitus < 90 mm Hg pendant > 2 heures avec des signes d'hypoperfusion ou ayant nécessité de fortes doses de sympathomimétiques. Par ailleurs, les patients avec un intervalle QTc initial > 500 msec, un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque décompensée ou des taux sanguins anormaux de K<sup>+</sup> ou de Mg<sup>2+</sup> ne pouvant être corrigés, les patients avec neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles < 500/mm<sup>3</sup>) ou susceptibles de développer une neutropénie sévère en raison d'une chimiothérapie antérieure ou programmée et les patients infectés par le VIH avec un nombre de CD4 < 100/mm<sup>3</sup> au cours des 6 derniers mois, ont été exclus.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Dans les études conduites chez des volontaires sains, la pharmacocinétique de la télavancine n'a pas été significativement modifiée par l'administration simultanée d'aztréonam ou de pipéracilline-tazobactam. La pharmacocinétique de l'aztréonam ou de la pipéracilline-tazobactam n'a pas non plus été modifiée par la télavancine. Compte tenu de leurs propriétés pharmacocinétiques, aucune interaction n'est attendue avec les autres bêta-lactamines, la clindamycine, le métronidazole ou les fluoroquinolones.

Il a été montré dans une étude clinique avec le midazolam administré en intraveineux que des doses répétées de télavancine n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique du midazolam, substrat du CYP3A4. Des études *in vitro* indiquent que la télavancine ne modifierait pas la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP, 1A2, 2C9, 2C19 et 2D6. Comme la télavancine est principalement éliminée sous forme inchangée par clairance rénale et que plusieurs enzymes du

CYP sont capables de métaboliser la télavancine, aucune interaction significative n'est attendue avec les inhibiteurs ou les inducteurs des cytochromes CYP450.

Bien que la télavancine n'interfère pas avec la coagulation, elle a interféré avec certains tests utilisés pour surveiller la coagulation (voir ci-dessous), lorsque les tests ont été effectués sur des échantillons prélevés entre 0 et 18 heures après l'administration de télavancine à des patients traités une fois toutes les 24 heures. Les échantillons sanguins destinés aux tests de coagulation doivent être prélevés le plus près possible de l'administration de la dose suivante de télavancine ; sinon, l'utilisation d'un test non affecté par la télavancine doit être envisagée.

<b>Tests de coagulation affectés par la télavancine</b>	<b>Tests de coagulation non affectés par la télavancine</b>
Rapport international normalisé (INR)	Temps de coagulation du sang total (Lee-White)
Temps de céphaline activé	Agrégation plaquettaire <i>ex vivo</i>
Temps de coagulation activé	Dosage chromogénique du facteur Xa
Tests du facteur Xa basés sur la coagulation	Dosage fonctionnel (chromogénique) du facteur X
	Temps de saignement
	D-dimères
	Produits de dégradation de la fibrine

Aucun signe d'augmentation du risque hémorragique n'a été observé dans nos essais cliniques de la télavancine. La télavancine n'a pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire. En outre, aucun signe d'hypercoagulabilité n'a été observé, puisque les volontaires sains recevant la télavancine ont des taux normaux de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine.

La télavancine interfère avec les analyses qualitatives de la protéinurie par bandelette urinaire réactive ainsi qu'avec les méthodes colorimétriques quantitatives (p.ex. rouge de pyrogallol-molybdate). Les dosages de la microalbumine par méthodes immunologiques avec détection néphélométrique (turbidité) ne sont pas affectés et peuvent être utilisés pour surveiller l'excrétion urinaire des protéines au cours du traitement par télavancine. Pour la surveillance courante de la fonction rénale, il est recommandé d'utiliser la créatininémie ou la clairance de la créatinine estimée.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

VIBATIV est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données chez l'Homme avec la télavancine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Chez les femmes en âge de procréer, le statut de grossesse doit être déterminé avant l'administration de télavancine. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

##### Allaitement

On ne sait pas si la télavancine est excrétée dans le lait maternel. L'excrétion de la télavancine dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise de poursuivre/d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre/d'interrompre le traitement par télavancine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par télavancine pour la mère.

##### Fécondité

La télavancine a eu des effets sur la quantité et la qualité des spermatozoïdes chez des rats mâles (voir rubrique 5.3) même si aucun effet n'a été rapporté sur la fertilité, l'accouplement ou l'embryogenèse précoce. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses, une somnolence, une confusion et une vision trouble peuvent survenir et VIBATIV peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques de phase III menés chez 1680 patients (751 et 929, PN et infections compliquées de la peau et des tissus mous, respectivement) qui recevaient la télavancine à la dose quotidienne de 10 mg/kg, des effets indésirables ont été rapportés chez 47,3 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 5,0 % des patients traités par télavancine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (se produisant chez > 1 % des patients) ont été les suivants : infection fongique, insomnie, dysgueusie, céphalées, sensations vertigineuses, nausées, constipation, diarrhée, vomissements, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, prurit, éruption cutanée, insuffisance rénale aiguë, augmentation de la créatininémie, urine anormale (urine mousseuse), fatigue et frissons.

##### Liste des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

##### Infections et infestations

Fréquent : infection fongique  
Peu fréquent : colite à *Clostridium*, infection des voies urinaires

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie, leucopénie, thrombocytémie, thrombocytopénie, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation du nombre de neutrophiles

##### Affections du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité  
Fréquence indéterminée\* : anaphylaxie

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : diminution de l'appétit, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie

##### Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie  
Peu fréquent : agitation, anxiété, état confusionnel, dépression

##### Affections du système nerveux

Très fréquent : dysgueusie  
Fréquent : céphalées, sensations vertigineuses  
Peu fréquent : agueusie, migraine, paresthésie, parosmie, somnolence, tremblements

### Affections oculaires

Peu fréquent : irritation oculaire, vision trouble

### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes

Rare : surdité

### Affections cardiaques

Peu fréquent : angor, fibrillation auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT corrigé observé à l'électrocardiogramme, palpitations, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires

### Affections vasculaires

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, hypertension artérielle, hypotension artérielle, phlébite

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, hoquet, congestion nasale, douleur larvngo-pharyngée

### Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées

Fréquent : constipation, diarrhée, vomissements

Peu fréquent : douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, hypoesthésie orale

### Affections hépatobiliaires

Fréquent : élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase

Peu fréquent : hépatite

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : prurit, éruption cutanée

Peu fréquent : erythème, œdème de la face, hyperhidrose, urticaire

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgie, dorsalgie, crampes musculaires, myalgie

### Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : insuffisance rénale aiguë, augmentation de la créatininémie, urine mousseuse

Peu fréquent : augmentation de l'urée sanguine, dysurie, hématurie, micro albuminurie, oligurie, pollakiurie, altération de la fonction rénale, odeur anormale de l'urine

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue, frissons

Peu fréquent : asthénie, réactions au site de perfusion, malaise, douleur thoracique non cardiaque, œdème périphérique, douleur, pyrexie, syndrome de l'homme rouge (« Red man syndrome »)

### Investigations

Peu fréquent : augmentation de l'INR

\* D'après les données rapportées depuis la mise sur le marché du médicament. Ces réactions étant notifiées sur une base de volontariat et à partir d'une population de patients exposés de taille

incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence, qui est donc qualifiée d'indéterminée.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

Chez des volontaires sains ayant reçu une dose de 15 mg/kg, une incidence plus élevée des effets indésirables à la télavancine a été observée : dysgueusie, nausées, vomissements, érythème au site d'injection, céphalées, éruption maculaire et syndrome de l'homme rouge (« Red man syndrome »).

En cas de surdosage, il est recommandé d'arrêter la télavancine et d'instituer des mesures adjuvantes avec maintien de la filtration glomérulaire et surveillance attentive de la fonction rénale. Après l'administration d'une dose unique de télavancine de 7,5 mg/kg à des sujets en insuffisance rénale terminale, environ 5,9 % de la dose administrée de télavancine ont été récupérés dans le dialysat après une séance d'hémodialyse de 4 heures. Il n'existe toutefois aucune information sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter un surdosage.

La clairance de la télavancine par hémofiltration veino-veineuse continue a été évaluée dans une étude *in vitro*. La télavancine a été éliminée par hémofiltration veino-veineuse continue et la clairance de la télavancine a augmenté avec le débit d'ultrafiltration. La clairance de la télavancine par hémofiltration veino-veineuse continue n'a toutefois pas été évaluée dans le cadre d'une étude clinique ; la pertinence clinique de cette observation et l'utilisation de l'hémofiltration veino-veineuse continue pour traiter un surdosage ne sont donc pas connues.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Anti-bactériens à usage systémique, antibactériens glycopeptides, code ATC : J01XA03

#### Mécanisme d'action

La télavancine exerce une activité bactéricide concentration-dépendante vis à vis des bactéries à Gram positif sensible. La télavancine inhibe la biosynthèse de la paroi cellulaire en se liant aux précurseurs tardifs du peptidoglycane, dont le lipide II, empêchant la polymérisation du précurseur en peptidoglycane ainsi que le déroulement des étapes de transpeptidations ultérieures. La télavancine se lie également aux membranes bactériennes et entraîne la dépolarisation du potentiel de membrane et une augmentation de la perméabilité membranaire, ce qui a pour résultat l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ARN et des lipides.

#### Mécanisme de résistance

Les souches de *S. aureus* qui présentent un haut niveau de résistance aux glycopeptides ne sont pas sensibles à la télavancine.

Il n'y a pas de résistance croisée connue entre la télavancine et les autres classes d'antibiotiques non glycopeptides.

## Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques sont les suivantes :

Pathogène	CMI (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (incluant les souches résistantes à la méticilline)	≤ 0,12

### *Sensibilité bactérienne à la télavancine*

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces ; il est donc souhaitable de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

### *Efficacité et sécurité clinique*

La télavancine a démontré son efficacité contre les *Staphylococcus aureus* sensibles et résistants à la méticilline (SASM et SARM) dans deux études randomisées contrôlées incluant 751 patients traités par télavancine présentant une pneumonie nosocomiale, incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité potentielle de la télavancine dans les infections dues aux souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire/hétérogène aux glycopeptides (GISA/hGISA), malgré une sensibilité de ces souches *in vitro*.

### *Population pédiatrique*

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la télavancine dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une pneumonie nosocomiale. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La télavancine a montré une pharmacocinétique linéaire pour des doses allant jusqu'à 15 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse quotidienne de 60 minutes pendant 7 jours chez des volontaires sains. La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne (Ecart-type : ET) de la télavancine est de 108 (26) µg/ml à l'état d'équilibre à la dose quotidienne de 10 mg/kg administrée en perfusion d'une heure ( $T_{max}$ ) et elle diminue ensuite à la valeur résiduelle de 8,55 (2,84) µg/ml ( $C_{24h}$ ). L'ASC<sub>0-24</sub> moyenne (ET) est de 780 (125) µg.h/ml. Le volume de distribution de la télavancine est faible. A la dose de 10 mg/kg, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) est de 133 (ET 24) ml/kg après des administrations répétées, ce qui correspond à une valeur d'environ 10 litres pour une personne de 75 kg. Ces données indiquent que la télavancine n'est pas distribuée de façon importante. La clairance est faible, avec une valeur moyenne (ET) de 13,1 (2,0) ml/h/kg chez les sujets ayant une fonction rénale normale, ce qui correspond à une clairance totale d'environ 1 l/h chez un sujet de 75 kg. Pour cette raison, et du fait du faible volume de distribution à l'état d'équilibre, le  $t_{1/2}$  est d'environ 8 heures.

### Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de la télavancine chez les volontaires sains adultes est approximativement de 133 ml/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 90 %, principalement à l'albumine sérique.

Après administration d'une dose de 10 mg/kg pendant 3 jours consécutifs à des volontaires sains soumis à un lavage broncho-alvéolaire, le rapport des concentrations dans le liquide de revêtement épithélial pulmonaire/plasma a été compris entre 0,050 et 0,121 sur une période de 4 à 24 heures après le début de la perfusion. Des concentrations plus élevées ont été observées dans les macrophages

alvéolaires avec des rapports compris entre 0,360 (à 4 h) et 6,67 (à 24 h). Les études *in vitro* ont montré que la télavancine conservait son activité en présence de surfactant pulmonaire.

### Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que les CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 et 4F12 sont capables de métaboliser la télavancine, entraînant une hydroxylation en position 7, 8 et 9 de la chaîne latérale 2-(décylamino) éthyle de la télavancine.

Dans une étude de bilan de masse utilisant la télavancine radiomarquée chez des sujets de sexe masculin, trois métabolites hydroxylés ont été identifiés, le métabolite prédominant (THRX-651540) représentant < 10 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine et < 2 % de la radioactivité retrouvée dans le plasma.

Chez de jeunes adultes sains, trois métabolites hydroxylés ont été identifiés après une perfusion de télavancine. L'ASC du métabolite prédominant a représenté environ 2-3 % de l'ASC de la télavancine.

### Elimination

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination de la télavancine chez l'homme. Chez de jeunes adultes volontaires sains, après la perfusion de télavancine radiomarquée, environ 76 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines et moins de 1 % dans les fèces (recueillies pendant une période allant jusqu'à 9 jours) sur la base de la radioactivité totale. La télavancine est principalement éliminée sous forme inchangée, représentant environ 82 % de la quantité totale retrouvée sur 48 heures dans les urines. La demi-vie d'élimination chez les sujets ayant une fonction rénale normale est d'environ 8 heures.

Etant donné que l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, un ajustement posologique est nécessaire chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30-50 ml/min (voir rubrique 4.2).

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique de la télavancine n'a été observée chez les volontaires sains âgés comparativement aux volontaires sains jeunes. Une analyse des données pharmacocinétiques de population n'a pas montré d'effet important de l'âge sur la pharmacocinétique. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les patients âgés, à l'exception de ceux dont la clairance de la créatinine est de 30-50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.3).

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de la télavancine chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.2).

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement significative entre les sexes n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la télavancine.

Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

#### *Insuffisance rénale*

Les paramètres pharmacocinétiques (moyenne (Ecart-type)) après l'administration d'une dose unique de 7,5 mg/kg de télavancine chez des volontaires présentant différents degrés de fonction rénale sont présentés ci-dessous.

	Degré d'insuffisance rénale				IRT <sup>a</sup>
	Normal	Légère	Modérée	Sévère	
CrCL (ml/min) <sup>b</sup>	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C <sub>max</sub> (µg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
ASC <sub>inf</sub> (µg•h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t <sub>1/2</sub> (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/h/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

<sup>a</sup> IRT = insuffisance rénale terminale sous hémodialyse

<sup>b</sup> Clairance de la créatinine moyenne initiale calculée au moyen de l'équation de Cockcroft-Gault

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la télavancine a été évalué dans deux études de pharmacologie clinique menées chez des volontaires sains ayant une fonction rénale normale et chez des sujets présentant une insuffisance rénale d'intensité légère à sévère. Les deux études ont montré de façon concordante que l'aire sous la courbe (ASC) de la télavancine, mais pas la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>), augmente avec la diminution de la fonction rénale. Les modifications de l'ASC ne deviennent cliniquement pertinentes que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Par conséquent, la dose de 10 mg/kg/24 h peut être administrée chez les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une insuffisance rénale légère. Pour garantir une exposition comparable chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, la dose doit être diminuée à 7,5 mg/kg/24 h.

Les recommandations pour l'ajustement de la posologie figurent à la rubrique 4.2.

#### *Insuffisance hépatique*

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg/kg de télavancine, la pharmacocinétique de la télavancine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) a été comparable à celle observée chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est donc requis pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de la télavancine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

#### *Patients obèses*

Il a été montré un impact de l'indice de masse corporelle (IMC) à l'inclusion sur la pharmacocinétique de la télavancine dans une analyse pharmacocinétique de population chez des sujets adultes en bonne santé (sans infection). L'exposition à la télavancine augmente avec l'augmentation de l'IMC : pour chaque augmentation de 10 unités de l'IMC, on estime que l'exposition plasmatique augmentera jusqu'à un maximum de 25 %. Une adaptation de la dose doit être effectuée chez les patients obèses ayant un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La télavancine, qui contient l'excipient hydroxypropylbétadex (HP-β-CD), a induit des effets indésirables dans les études menées chez l'animal à des concentrations plasmatiques situées dans le même intervalle que les concentrations correspondant à l'exposition clinique, avec une pertinence clinique possible.

Le foie, les reins, les macrophages et les testicules ont été identifiés comme organes cibles de la toxicité chez l'animal.

Dans le foie, le traitement pendant 13 semaines ou plus a entraîné une dégénérescence/nécrose réversible des hépatocytes accompagnée d'élévations des taux sériques d'ASAT et d'ALAT chez le rat et le chien.

Des effets sur les reins sont survenus après au moins 4 semaines de traitement et ils ont associé une atteinte tubulaire rénale et une vacuolisation de l'épithélium tubulaire. L'atteinte tubulaire a été caractérisée par une dégénérescence et une nécrose des cellules tubulaires proximales et elle a été associée à des augmentations de l'urée sanguine et de la créatininémie qui ont au plus doublé aux doses les plus fortes par rapport aux valeurs témoins. L'atteinte tubulaire a été réversible, mais la récupération n'était pas encore complète chez tous les animaux 4 semaines après la fin du traitement.

Une vacuolisation de l'épithélium tubulaire a été fréquemment observée chez les animaux traités par la télavancine et par le véhicule (HP- $\beta$ -CD). A des doses plus fortes ou en cas de durées de traitement plus longues, une vacuolisation de l'urothélium vésical s'est également produite. La vacuolisation n'a pas été associée à une altération de la fonction rénale mais elle n'a pas été réversible après 4 semaines de récupération. La vacuolisation serait un effet cytoprotecteur qui devrait être réversible avec la même demi-vie que le temps de renouvellement des cellules tubulaires proximales. La présence d'hydroxypropylbétadex dans la formulation selon un rapport 1/10 réduit l'incidence et la sévérité des anomalies induites par la télavancine et atténue la toxicité de classe de la télavancine.

Une hypertrophie et hyperplasie générale des macrophages s'est produite chez le rat et le chien, dans de nombreux systèmes d'organes qui contiennent normalement des macrophages. Les macrophages contenaient de la télavancine et du HP- $\beta$ -CD.

La génotoxicité a été évaluée au moyen d'une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*. Les tests n'ont mis en évidence aucun potentiel génotoxique de la télavancine.

Après 13 semaines de traitement, une dégénérescence réversible des tubes séminifères des testicules a été observée chez le rat. Dans les études de fertilité chez des rats mâles, une diminution de la motilité des spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes epididymaires ainsi qu'une augmentation du taux de spermatozoïdes anormaux ont été démontrées après 10 semaines d'administration intraveineuse de télavancine. La fertilité des rats mâles n'a pas été affectée. Dans une seconde étude, un traitement de 6 semaines a été associé à une modification des cellules germinales testiculaires dans l'épididyme, témoignant d'une atteinte testiculaire, et des effets sur la qualité et la quantité des spermatozoïdes ont été observés. Ces deux effets ont été réversibles après une période de récupération de 8 semaines. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu (voir rubrique 4.6).

Chez le rat et le chien, une vacuolisation des cellules de l'épithélium tubulaire de l'épididyme a également été observée sans montrer de signes de réversibilité après une période de récupération de 4 semaines. La vacuolisation est considérée comme un événement cytoprotecteur qui n'est pas associé à une altération fonctionnelle.

Dans les études de développement embryonnaire et foetal, des malformations des doigts et des membres ont été observées chez le rat, le lapin et le mini-porc. Dans l'étude de développement embryonnaire et foetal chez le rat, une dilatation des ventricules latéraux du cerveau a été observée dans le groupe traité à forte dose. Une augmentation du nombre de petits mort-nés a été observée dans ces études pré- et post-natales (voir rubrique 4.3).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxypropylbétadex ; le rapport entre la télavancine et l'hydroxypropylbétadex est de 1/10 (m/m).  
Mannitol (E421)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) (E524)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) (E507)

## 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## 6.3 Durée de conservation

Durée de conservation de la poudre conditionnée pour la vente: 4 ans

Durée de conservation de la solution à diluer reconstituée : la solution à diluer reconstituée doit être diluée immédiatement après la préparation.

Durée de conservation du produit dilué : la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée et de la solution diluée dans la poche pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures en conditions réfrigérées (entre 2°C et 8°C).

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre conditionnée pour la vente

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué ou dilué, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre incolore de type I avec bouchons en caoutchouc et capsules flip-off en aluminium /plastique.

Taille des boîtes :

VIBATIV 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
1 flacon de 30 ml avec 250 mg de télavancine

VIBATIV 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
1 flacon de 30 ml avec 750 mg de télavancine

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, la poudre doit être reconstituée et la solution obtenue doit être diluée immédiatement.

A usage unique seulement.

Préparation de la solution à diluer reconstituée

*VIBATIV 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion*

Le contenu du flacon contenant 250 mg de télavancine doit être reconstitué avec 15 ml de solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable

de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir une concentration d'environ 15 mg/ml (volume total d'environ 17 ml).

*VIBATIV 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion*

Le contenu du flacon contenant 750 mg de télavancine doit être reconstitué avec 45 ml de solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir une concentration d'environ 15 mg/ml (volume total d'environ 50 ml).

Jeter le flacon si le vide empêche le diluant de pénétrer dans le flacon.

Une technique aseptique doit être utilisée pour reconstituer VIBATIV. Après addition de solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), le contenu du flacon est mélangé en agitant doucement afin de faciliter la reconstitution.

Le temps de reconstitution ne dépasse pas 5 minutes pour le flacon contenant 250 mg et 12 minutes pour le flacon contenant 750 mg.

Le mélange est poursuivi jusqu'à la dissolution complète du contenu du flacon et l'absence de particules à l'inspection visuelle.

Aspect de la solution à diluer reconstituée

La solution à diluer reconstituée de VIBATIV est une solution limpide, incolore à rose pâle. De la mousse peut se former au cours de la reconstitution mais se dissipe en positionnant le flacon debout.

Préparation de la solution diluée finale pour perfusion

Après reconstitution, la solution doit être diluée avant l'administration.

La formule suivante peut être utilisée pour calculer le volume de la solution à diluer reconstituée de VIBATIV nécessaire pour préparer une dose :

Dose de télavancine (mg) = 10 mg/kg (ou 7,5 mg/kg) x poids du patient (en kg)

Volume de solution à diluer reconstituée (ml) = dose de télavancine (mg)/15 (mg/ml)

Pour les doses de 150 à 800 mg, le volume approprié de solution à diluer pour reconstitution doit ensuite être dilué dans 100 à 250 ml avant la perfusion. Les doses inférieures à 150 mg ou supérieures à 800 mg doivent ensuite être diluées dans un volume aboutissant à une solution finale de 0,6 à 8 mg/ml. Les solutions appropriées pour perfusion sont les suivantes : solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %), solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou solution injectable de Ringer lactate. La dilution doit être faite en conditions aseptiques.

La solution doit être inspectée visuellement à la recherche de particules ou d'une coloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules.

Élimination

Toute solution non utilisée doit être jetée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Theravance Biopharma Ireland Limited  
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor  
D04 C5Y6  
Dublin 4, Irlande

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

VIBATIV 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
EU/1/11/705/002

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2 septembre 2011  
Date de dernier renouvellement : 26 mai 2016

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Biotec Services International Limited  
Biotec House  
Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT  
Royaume-Uni

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### • Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra s'accorder avec l'Autorité Compétente Nationale sur le format et le contenu du Guide des Professionnels de santé avant le lancement dans l'État Membre.

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'assurera que le document éducatif des professionnels de santé contenant les éléments suivants a été mis à la disposition de tous les médecins prévoyant de prescrire ou utiliser Vibativ :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Notice
- Guide des Professionnels de santé

Le Guide des Professionnels de santé doit contenir les messages clés suivants :

- Que Vibativ a un risque de néphrotoxicité, comprenant un risque élevé de mortalité chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë préexistante et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë préexistante et chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse. Vibativ doit être utilisé avec précaution avec d'autres médicaments néphrotoxiques.
- Quel rapport bénéfice /sécurité d'emploi dans l'indication infections compliquées de la peau et des tissus mous a été jugé négatif par le Comité des Médicaments à usage humain (CHMP), Vibativ ne doit donc pas être utilisé dans cette indication ni dans d'autres indications non approuvées.
- Que la fonction rénale des patients doit être évaluée et surveillée, et la dose initiale ainsi que les ajustements posologiques doivent être calculés en fonction de la clairance de la créatinine.
- Qu'il existe un risque potentiel de tératogénéité et que Vibativ est contre-indiqué pendant la grossesse. Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être déterminé avant l'administration de la télavancine, et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Le rôle et l'utilisation de la liste de contrôle destinée au prescripteur, incluse dans le conditionnement du médicament afin de documenter le statut de grossesse établi avant l'administration.
- L'existence et les limites du registre de grossesse, de même que les précisions sur la façon d'y enregistrer les patientes.
- Il existe un risque d'allongement de l'intervalle QTc et Vibativ doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
- Qu'il existe un risque de réactions liées à la perfusion, y compris de type syndrome de l'homme rouge (« Red man syndrome »).
- Qu'il existe un risque identifié d'ototoxicité et que les patients développant des signes ou symptômes d'ototoxicité ou les patients recevant d'autres médicaments avec un potentiel ototoxique doivent être soigneusement évalués et surveillés.
- Les professionnels de santé doivent savoir que l'administration de Vibativ peut interférer avec certains tests de coagulation et tests de protéinurie qualitatifs et quantitatifs.
- La nécessité d'avertir les patients sur les risques importants associés au traitement par Vibativ et les précautions appropriées lors de l'utilisation de ce médicament.

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'assurera qu'au lancement de Vibativ, une lettre aux professionnels de santé a été mise à la disposition de tous les médecins ayant l'intention de prescrire ou utiliser Vibativ, le texte de celle-ci étant annexé à l'évaluation du CHMP. Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra s'accorder avec l'Autorité Compétente Nationale sur le plan de communication de la lettre aux professionnels de santé dans les Etats Membres où cette lettre sera distribuée.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Une étude de sécurité rétrospective, basée sur le recueil de données, menée en post-autorisation, devra être conduite avec pour objectif de mieux caractériser le profil de sécurité d'emploi de la télavancine lorsqu'elle est utilisée dans la pratique clinique. Les informations recueillies devront intégrer les données sur l'insuffisance rénale, les issues fatales (évaluées au regard de la causalité), les affections cardiaques, les affections hépatiques et hépatobiliaires, la perte d'audition et les acouphènes, la conformité au RCP et l'utilisation hors AMM. Le protocole final de cette étude sera envoyé au CHMP au plus tard le 30 avril 2014. L'avancement du recrutement sera soumis avec les PSURs. Les résultats de l'analyse intermédiaire devront être fournis à partir du mois de mai 2015. Les résultats finaux de l'étude et la ré-évaluation du rapport bénéfice/ sécurité d'emploi de Vibativ doivent être apportés au CHMP au plus tard le 31 décembre 2017.</p>	<p>Résultats finaux de l'étude au plus tard le 31 décembre 2017</p>
<p>Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit continuer à surveiller l'activité de la télavancine et la résistance microbiologique en comparaison aux autres antibiotiques, au moyen d'un programme longitudinal de surveillance de la résistance. Au moins 10 000 isolats à Gram positif par an devraient être inclus dans l'étude des réseaux de surveillance en Europe, USA, Amérique Latine et Asie-Pacifique. Les résultats devraient être rapportés au CHMP sur une base annuelle et le rapport final devra être soumis au plus tard le 31 mai 2017.</p>	<p>Résultats finaux de l'étude au plus tard le 31 mai 2017</p>

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**CARTON ET FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

VIBATIV 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
télavancine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

250 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate) par flacon  
Après reconstitution, chaque ml contient 15 mg de télavancine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Hydroxypropylbétadex  
Mannitol (E421)  
Hydroxyde de sodium (E524)  
Acide chlorhydrique (E507)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
250 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Theravance Biopharma Ireland Limited  
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor  
D04 C5Y6  
Dublin 4, Irlande

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/705/001

**13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**CARTON ET FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

VIBATIV 750 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
télavancine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

750 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate) par flacon  
Après reconstitution, chaque ml contient 15 mg de télavancine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Hydroxypropylbétadex  
Mannitol (E421)  
Hydroxyde de sodium (E524)  
Acide chlorhydrique (E507)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
750 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Theravance Biopharma Ireland Limited  
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor  
D04 C5Y6  
Dublin 4, Irlande

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/11/705/002

**13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**VIBATIV 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
**VIBATIV 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
Télavancine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VIBATIV et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VIBATIV
3. Comment utiliser VIBATIV
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver VIBATIV
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que VIBATIV et dans quel cas est-il utilisé ?

VIBATIV contient la télavancine comme substance active, qui est un antibiotique du groupe des glycopeptides.

VIBATIV est utilisé pour traiter les patients adultes ayant des infections des poumons qui se sont développées à l'hôpital, y compris les infections survenues sous ventilation artificielle, lorsque l'on sait ou que l'on soupçonne ces infections être causées par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Il est utilisé uniquement lorsque les bactéries qui provoquent ces infections peuvent être tuées par la télavancine. VIBATIV ne doit être uniquement utilisé lorsque les autres antibiotiques ne sont pas appropriés.

Si d'autres bactéries sont également responsables de votre infection, votre médecin peut vous prescrire d'autres antibiotiques en complément de VIBATIV.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VIBATIV ?

##### **N'utilisez jamais VIBATIV**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la télavancine ou à l'un des autres composants contenus dans VIBATIV (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez de problèmes rénaux sévères, ou si vous êtes hémodialysé(e)
- si vous êtes enceinte

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser VIBATIV

- si vous avez des problèmes de rein. Votre médecin pourra décider de réduire la dose de VIBATIV et de vous surveiller plus étroitement au cours du traitement. Ou alors, votre médecin pourra décider que ce médicament ne vous convient pas.
- si vous présentez un risque élevé de développer des troubles rénaux ou si vous recevez d'autres médicaments qui peuvent affecter votre rein. Votre médecin vous dira si c'est le cas et il pourra décider de vous surveiller plus étroitement au cours du traitement.

- si vous présentez des réactions cutanées au produit. Votre médecin pourra décider d'ajuster le débit de la perfusion.
- si vous êtes allergique à des antibiotiques tels que la vancomycine. Informez-en votre médecin immédiatement.
- si vous souffrez de troubles cardiaques. Informez votre médecin immédiatement si c'est le cas.
- si vous remarquez un changement de votre audition. Informez votre médecin immédiatement si c'est le cas. Votre médecin pourra surveiller votre audition au cours du traitement. Les bourdonnements dans les oreilles et la surdité sont des effets indésirables possibles.
- bien que les antibiotiques, dont VIBATIV, soient actifs sur certaines bactéries, d'autres bactéries et champignons peuvent se développer. C'est ce que l'on appelle la prolifération microbienne. Votre médecin vous surveillera pour détecter ces infections potentielles et vous traitera si nécessaire.
- si vous développez une diarrhée pendant ou peu de temps après le traitement, informez votre médecin immédiatement. Ne prenez aucun médicament contre la diarrhée sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.
- si vous souffrez de plusieurs infections. Votre médecin vous traitera en conséquence.

## **Enfants et adolescents**

La télavancine n'est pas destinée à être utilisée chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et VIBATIV**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

La télavancine peut interférer avec certains examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine. Les résultats des examens peuvent suggérer une coagulation faible alors qu'en réalité il n'y a aucun problème. Informez votre médecin que vous recevez VIBATIV.

La télavancine peut interférer avec certains examens de laboratoire mesurant les protéines dans les urines. Informez votre médecin que vous recevez VIBATIV.

## **Grossesse et allaitement**

La télavancine ne doit pas être administrée chez la femme enceinte. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez pouvoir l'être ou si vous prévoyez de débiter une grossesse. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par VIBATIV.

On ne sait pas si la télavancine passe dans le lait maternel chez la femme. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

VIBATIV peut provoquer des effets indésirables, tels que des sensations vertigineuses, une somnolence, une confusion ou une vision trouble susceptibles d'influencer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Informations importantes concernant certains composants de VIBATIV**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

### **3. Comment utiliser VIBATIV ?**

VIBATIV vous sera administré par un médecin ou une infirmière.

La dose administrée dépend de votre poids. La dose chez l'adulte (à partir de 18 ans) est de 10 milligrammes (mg) par kilogramme (kg) de poids corporel, une fois par jour. Cette dose est administrée par perfusion (perfusion dans une veine) pendant environ 60 minutes.

Si vos reins ne fonctionnent pas correctement ou si vous êtes en surpoids, la dose pourra être réduite.

La durée du traitement est habituellement de 7 à 21 jours. Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devez être traité(e).

#### **Si vous avez utilisé plus de VIBATIV que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de VIBATIV que vous n'auriez dû recevoir, la probabilité de rencontrer les effets indésirables suivants augmente : altération du goût, nausées (sensation d'être malade), vomissements, réactions au site de perfusion, maux de tête, éruption cutanée, rougeur de la peau de la partie supérieure du corps. Si cela arrive, la perfusion de télavancine sera arrêtée et le médecin surveillera le fonctionnement de vos reins.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, VIBATIV peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

VIBATIV peut provoquer les effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut affecter plus d'un patient sur 10)

- altération du goût
- nausées (sensation d'être malade)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- infections fongiques
- insomnie
- maux de tête, sensations vertigineuses
- constipation, diarrhée ; vomissements
- taux sanguins élevés en enzymes hépatiques
- démangeaisons, éruption cutanée
- trouble rénal, tests de la fonction rénale anormaux, urine mousseuse
- fatigue, frissons

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- infection bactérienne intestinale ; infection des voies urinaires
- anémie, modification du taux de globules blancs ; modification du taux de plaquettes
- réactions allergiques
- diminution de l'appétit ; modification des taux sanguins de glucose ; modification des taux sanguins de potassium et de magnésium
- agitation ; anxiété ; confusion ; dépression
- perte du goût, migraine, sensation anormale du toucher, altération de l'odorat, somnolence, tremblement
- irritation oculaire ; vision trouble

- bourdonnements dans les oreilles
- douleurs à la poitrine ; insuffisance cardiaque ; rythme anormal du cœur ou pulsations cardiaques anormales
- bouffées vasomotrices, augmentation ou diminution de la pression artérielle, inflammation d'une veine
- essoufflement, hoquet, congestion nasale, mal de gorge
- douleurs abdominales ; sécheresse de la bouche ; indigestion, ballonnement ; engourdissement de la bouche
- inflammation du foie
- rougeur de la peau ; gonflement du visage ; sueurs, urticaire
- douleurs articulaires ; mal de dos ; crampes musculaires ; douleurs musculaires
- miction douloureuse ; sang dans les urines ; faible production d'urine, miction fréquente ; odeur anormale des urines
- manque d'énergie ; irritation au site de perfusion ; sensation de malaise ; gêne thoracique ; accumulation de liquide dans les jambes ; douleur ; fièvre ; rougeur de la peau de la partie supérieure du corps
- examens de coagulation du sang anormaux

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- surdité

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réactions allergiques sévères (anaphylaxie). Les premiers signes d'une réaction allergique sévère peuvent comprendre un gonflement de la peau, du visage et/ou de la gorge et/ou des difficultés à respirer. Si ces symptômes surviennent, vous devez informer votre médecin ou une infirmière immédiatement.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver VIBATIV**

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

Ne pas utiliser VIBATIV après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte après EXP: La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

#### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

##### **Ce que contient VIBATIV**

- Chaque flacon contient 250 mg ou 750 mg de télavancine (sous forme de chlorhydrate). Après reconstitution, chaque ml de solution diluée contient 15 mg de télavancine.
- Les autres composants sont l'hydroxypropylbétadex, le mannitol (E421), l'hydroxyde de sodium (E524) (pour ajustement du pH) et l'acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement du pH).

## Qu'est-ce que VIBATIV et contenu de l'emballage extérieur

VIBATIV poudre pour solution à diluer pour perfusion est fourni dans un flacon de 30 ml ou de 50 ml en verre incolore avec bouchon en caoutchouc et fermeture en aluminium avec capsule flip-off en plastique. Le flacon contient une poudre blanche à rose pâle.

### Taille des boîtes :

1 flacon de 30 ml avec 250 mg de télavancine

1 flacon de 50 ml avec 750 mg de télavancine

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Theravance Biopharma Ireland Limited  
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor  
D04 C5Y6  
Dublin 4, Irlande

### **Fabricant**

Biotech Services International Limited  
Biotech House  
Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT  
Royaume-Uni

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

#### *Mode d'administration*

VIBATIV doit être reconstitué et dilué avant l'administration en perfusion intraveineuse de 60 minutes par un tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Ne pas administrer par injection en bolus.

La formule suivante peut être utilisée pour calculer le volume de la solution à diluer reconstituée de VIBATIV nécessaire pour préparer une dose :

Dose de télavancine (mg) = 10 mg/kg (ou 7,5 mg/kg) x poids du patient (en kg)

Volume de solution à diluer reconstituée (ml) = dose de télavancine (mg)/15 (mg/ml)

### *Incompatibilités*

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### *Durée de conservation*

Durée de conservation de la solution à diluer reconstituée : La solution à diluer reconstituée doit être diluée immédiatement après préparation.

Durée de conservation du produit dilué : La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée et de la solution diluée dans la poche pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

### *Précautions particulières d'élimination et manipulation*

Avant utilisation, la poudre doit être reconstituée et la solution obtenue doit être diluée immédiatement.

#### Préparation de la solution à diluer reconstituée (flacon de VIBATIV 250 mg)

Le contenu du flacon contenant 250 mg de télavancine doit être reconstitué avec 15 ml de solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir une concentration d'environ 15 mg/ml (volume total d'environ 17 ml).

#### Préparation de la solution à diluer reconstituée (flacon de VIBATIV 750 mg)

Le contenu du flacon contenant 750 mg de télavancine doit être reconstitué avec 45 ml de solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir une concentration d'environ 15 mg/ml (volume total d'environ 50 ml).

Jeter le flacon si le vide empêche le piston de pénétrer dans le flacon.

Une technique aseptique doit être utilisée pour reconstituer VIBATIV. Après addition de solution injectable de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), le contenu du flacon est mélangé en agitant doucement afin de faciliter la reconstitution.

Le temps de reconstitution ne dépasse pas 5 minutes pour le flacon contenant 250 mg.

Le temps de reconstitution ne dépasse pas 10 minutes pour le flacon contenant 750 mg.

Le mélange est poursuivi jusqu'à dissolution complète du contenu du flacon et absence de particules à l'inspection visuelle.

#### Aspect de la solution à diluer reconstituée

La solution à diluer reconstituée de VIBATIV est une solution limpide, incolore à rose pâle. De la mousse peut se former au cours de la reconstitution, mais se dissipe en positionnant le flacon debout.

#### Préparation de la solution diluée finale pour perfusion

Après reconstitution, la solution doit être diluée avant l'administration.

Pour les doses de 150 à 800 mg, le volume approprié de solution à diluer pour reconstitution doit ensuite être dilué dans 100 à 250 ml avant la perfusion. Les doses inférieures à 150 mg ou supérieures à 800 mg doivent ensuite être diluées dans un volume aboutissant à une solution finale de 0,6 à 8 mg/ml. Les solutions appropriées pour perfusion sont les suivantes : solution injectable de glucose

50 mg/ml (5 %), solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou solution injectable de Ringer lactate. La dilution doit être faite sous conditions aseptiques.

La solution doit être inspectée visuellement à la recherche de particules ou d'une coloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules.

#### Élimination

À usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé