

Vancomycin Hydrochloride for Injection, USP

500 mg/vial, 1 g/vial, and 10 g/vial Vancomycin

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Antibiotic

ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

The bactericidal action of vancomycin against most gram-positive bacteria results from the inhibition of the biosynthesis of peptidoglycan polymers during the second stage of cell wall synthesis in dividing organisms. This effect occurs at a site different from that of penicillins and cephalosporins. The cytoplasmic membrane composition may also be affected and membrane permeability altered. There is also evidence that vancomycin selectively inhibits RNA synthesis.

Vancomycin is a tricyclic glycopeptide antibiotic derived from *Amycolatopsis orientalis* (formerly *Nocardia orientalis*). It is primarily active against gram-positive organisms including staphylococci and streptococci. It is active against methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*.

Vancomycin is poorly absorbed from the GI tract. It is given intravenously for therapy of systemic infections.

Following i.v. administration, vancomycin is widely distributed and inhibitory concentrations of vancomycin can be documented in the pericardial, pleural, ascitic and synovial fluids. Low concentrations of the drug may appear in CSF if meninges are inflamed. The volume of distribution for vancomycin ranges from 0.43 to 1.25 L/kg. At a concentration of 10 to 100 µg/mL *in vitro*, vancomycin is reportedly 52 to 60% bound to serum proteins.

Pharmacokinetics

In subjects with normal kidney function, multiple intravenous dosing of 1 g vancomycin (15 mg/kg), infused over 60 minutes, produces mean plasma concentrations of approximately 63 mg/L immediately at the completion of infusion, mean plasma concentrations of approximately 23 mg/L 2 hours after infusion, and mean plasma concentrations of approximately 8 mg/L 11 hours after the end of the infusion. Multiple dosing of 500 mg, infused over 30 minutes produces mean plasma concentrations of about 49 mg/L at the completion of the infusion, mean plasma concentrations of about 19 mg/L 2 hours after infusion and mean plasma concentrations of about 10 mg/L 6 hours after infusion. Plasma concentrations are slightly higher than those following a single dose, as accumulation tends to occur after 2 to 3 days of i.v. administration at 6- or 12-hour intervals. The serum elimination half-life of vancomycin in adults with normal renal function has been reported to average 4 to 6 hours.

Vancomycin is excreted by the kidneys primarily by glomerular filtration; approximately 80 to 90% of the dose is excreted in the urine within 24 hours. Impairment of renal function results in delayed excretion and in high blood levels associated with an increase in drug toxicity. The total systemic and renal clearance may be reduced in the elderly.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Vancomycin Hydrochloride for Injection, administered intravenously, is indicated for the treatment of severe or life-threatening staphylococcal infections in patients who cannot receive or have failed to respond to the penicillins or cephalosporins or who have infections with staphylococci resistant to other antibiotics, including methicillin.

Vancomycin alone has been used effectively in the treatment of staphylococcal endocarditis. Vancomycin has also been reported to be effective alone or in combination with an aminoglycoside for treatment of endocarditis caused by *S. viridans* or *S. bovis*. For endocarditis caused by enterococci (*S. faecalis*), vancomycin has been reported to be effective only in combination with

an aminoglycoside.

Vancomycin has been reported to be effective for the treatment of diphtheroid endocarditis. It has been used successfully in combination with either rifampin, an aminoglycoside, or both, in early-onset prosthetic valve endocarditis caused by *S. epidermidis* or diphtheroids.

The effectiveness of vancomycin has been documented in other infections due to staphylococci, including osteomyelitis, pneumonia, septicemia and soft-tissue infections.

Antibiotics are used as adjuncts to appropriate surgical measures when staphylococcal infections are localized and purulent.

Specimens for bacteriologic cultures should be obtained in order to isolate and identify causative organisms and to determine their susceptibilities to vancomycin.

Although no controlled clinical efficacy trials have been conducted, intravenous vancomycin has been suggested by the American Heart Association and the American Dental Association as prophylaxis against bacterial endocarditis in patients who are at risk in the following situations:

- In Dental, Oral or Upper Respiratory Tract Procedures:
 - As an alternate prophylactic regime in ampicillin/amoxicillin/penicillin-allergic patients considered high risk.
- In Genitourinary and Gastrointestinal Procedures
 - In combination with gentamycin in ampicillin/amoxicillin/penicillin-allergic patients.

When selecting antibiotics for the prevention of bacterial endocarditis, the physician should read the full joint statement of the American Heart Association and the American Dental Association (*JAMA* 1990; 264: 2919-2922).

The parenteral form of vancomycin may be administered orally for the treatment of staphylococcal enterocolitis and antibiotic-associated pseudomembranous colitis produced by *Clostridium difficile*. Parenteral administration of vancomycin is not effective for these indications. Vancomycin has not been shown to be effective by the oral route for the treatment of other types of infections. Vancomycin is not effective *in vitro* against gram-negative bacilli, mycobacteria or fungi.

CONTRAINDICATIONS

Vancomycin Hydrochloride for Injection is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the vancomycin hydrochloride.

WARNINGS

Rapid bolus administration (e.g. over several minutes) of vancomycin may result in an exaggerated hypotension including shock and, rarely, cardiac arrest.

Vancomycin Hydrochloride for Injection should be administered in a dilute solution over a period of not less than 60 minutes to avoid rapid infusion-related reactions. Stopping the infusion usually results in a prompt cessation of these reactions (see PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

The dosage of Vancomycin Hydrochloride for Injection must be adjusted for patients with kidney dysfunction (see PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Toxic serum levels can occur when vancomycin is given intravenously. Vancomycin is excreted by the kidney and blood levels increase markedly with decreased renal clearance. The risk of ototoxicity and nephrotoxicity appears appreciably increased during parenteral therapy by high blood concentrations or prolonged treatment in patients who have kidney dysfunction or underlying hearing loss or who are receiving concurrent therapy with another ototoxic agent such as an aminoglycoside. Vancomycin is poorly absorbed orally and toxic serum levels have not been reported from oral dosage.

Ototoxicity has occurred in patients receiving vancomycin. Reports of ototoxicity have been associated with serum vancomycin levels ranging from 40 to 80 µg/mL. Deafness may be preceded by tinnitus. Ototoxicity may be transient or permanent. The elderly are more susceptible to auditory damage. Experience with other antibiotics suggests that deafness may be progressive despite cessation of treatment.

Careful monitoring is required with concurrent and sequential use of other neurotoxic and/or nephrotoxic agents, particularly aminoglycoside antibiotics, loop diuretics, neuromuscular blocking agents, cephaloridine, polymyxin B, colistin, viomycin, paromomycin, bacitracin, amphotericin B and cisplatin.

If parenteral and oral vancomycin are administered concomitantly, an additive effect can occur. This should be taken into consideration when calculating the total dose. In these situations, careful monitoring of serum levels is recommended.

PRECAUTIONS

Vancomycin Hydrochloride for Injection should be administered in a dilute solution over a period of not less than 60 minutes to avoid rapid infusion-related reactions. To minimize the risk of a hypotensive reaction, the patient's blood pressure should be monitored during the infusion. Stopping the infusion usually results in a prompt cessation of these reactions (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and ADVERSE REACTIONS).

Vancomycin should be used with care in patients with renal insufficiency because of its ototoxicity and nephrotoxicity. The dose and/or dose intervals should be adjusted carefully. Vancomycin blood levels should be monitored and serial tests of renal and auditory functions administered if it is necessary to use vancomycin parenterally in patients with renal impairment and in individuals over the age of 60 (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

In patients with previous hearing loss, use of vancomycin should be avoided (if possible). If therapy is deemed essential, the dose of vancomycin should be monitored by periodic testing of auditory function and determination of drug levels in the blood.

Audiometric and renal function testing should be monitored in patients using other concurrent or sequential systemic or topical nephrotoxic or ototoxic drugs. All patients receiving vancomycin should have periodic hematologic studies, urinalyses, liver and renal function tests.

Overgrowth of non-susceptible organisms may result with the use of vancomycin. If new infections due to bacteria or fungi appear during therapy with this product, appropriate measures should be taken, including withdrawal of vancomycin. In rare instances, there have been reports of antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile* developing in patients receiving anti-infective agents including intravenous vancomycin.

Reversible neutropenia has been reported in patients receiving vancomycin (see ADVERSE REACTIONS). Periodic monitoring of the leukocyte count should be performed in patients who will undergo prolonged therapy with vancomycin or those who are receiving concomitant drugs which may cause neutropenia.

VANCOMYCIN SHOULD NEVER BE GIVEN INTRAMUSCULARLY. Vancomycin is irritating to tissue and must be given by a secure intravenous route of administration. Pain, tenderness and necrosis occur with intramuscular injection of vancomycin or with inadvertent extravasation.

Pain and thrombophlebitis may occur in patients receiving vancomycin i.v. and can be severe. The frequency of severity of these infusion-related events can be minimized by administering the drug slowly as a dilute solution (2.5 to 5 mg/mL) and by rotating the sites of infusion.

There have been reports that the frequency of infusion-related events (including hypotension, flushing, erythema, urticaria and pruritis) increases with concomitant administration of anesthetic agents. Infusion-related events may be minimized by the administration of vancomycin as a 60-minute infusion prior to anesthetic induction.

The safety and efficacy of administering Vancomycin Hydrochloride for Injection by the intrathecal (intralumbar and intraventricular) routes have not been evaluated.

Vancomycin is not indicated for intraperitoneal administration as safety and efficacy have not been determined.

Some patients with inflammatory disorders of the intestinal mucosa may have significant systemic absorption of oral vancomycin and may thus be at risk of developing adverse reactions associated with parenteral administration of vancomycin. This risk is greater in the presence of renal impairment. Total systemic and renal clearance of vancomycin are reduced in the elderly.

Use in the Elderly

Since geriatric patients usually excrete vancomycin more slowly, they are at greater risk of vancomycin-induced ototoxicity and nephrotoxicity. Dosage adjustments are required to avoid excessive vancomycin serum concentrations (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Use in Children

In premature, neonates and young infants, close monitoring of serum vancomycin concentrations may be warranted, as the renal immaturity of these patients may lead to increased serum concentrations of the drug. Concomitant administration of vancomycin and anesthetic agents has been associated with erythema and histamine-like flushing in children. These adverse reactions may be minimized by administering vancomycin over at least one hour prior to induction of anesthesia (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and ADVERSE REACTIONS).

Use in Pregnancy

Safe use of Vancomycin Hydrochloride for Injection during pregnancy has not yet been established. Vancomycin should be used during pregnancy only when clearly needed. In a controlled clinical

study, vancomycin was administered to 10 pregnant women for serious staphylococcus infections complicating intravenous drug abuse. Vancomycin levels of 13.2 and 16.7 µg/mL were measured in cord blood of two patients. No sensorineural hearing loss or nephrotoxicity attributable to vancomycin was noted. Because the number of patients treated in this study was small and vancomycin administered only in the second and third trimester, it is not known whether vancomycin causes fetal harm.

Use in Nursing Mothers

Vancomycin is excreted in human milk. Caution should therefore be exercised if vancomycin is administered to a nursing mother. Because of the potential for serious adverse events, a decision should be made whether to discontinue nursing or the drug, taking into account the importance of vancomycin to the woman.

Burn Patients

Burn patients reportedly have higher total body clearance rates for vancomycin and may thus require more frequent and higher doses. When vancomycin is used in these patients, dosage individualization and close monitoring are recommended.

ADVERSE REACTIONS

You can report any suspected adverse reactions associated with the use of health products to the Canada Vigilance Program by one of the following 3 ways:

- Report online at www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Call toll-free at 1-866-234-2345
- Complete a Canada Vigilance Reporting Form and:
 - Fax toll-free to 1-866-678-6789, or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Postage paid labels, Canada Vigilance Reporting Form and the adverse reaction reporting guidelines are available on the MedEffect™ Canada Web site at www.healthcanada.gc.ca/medeffect. NOTE: Should you require information related to the management of side effects, contact your health professional. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Infusion-Related Events

Rapid administration of Vancomycin Hydrochloride for Injection may be associated with anaphylactoid reactions including hypotension, wheezing, dyspnea and pruritis. Additionally, flushing of the skin over the neck and shoulder area ("red neck") with transitory fine rash including urticaria and a throbbing type of pain in the muscles of the back and neck has been reported during rapid administration. These reactions usually resolve within 20 to 30 minutes but may persist for several hours. Infusion-related events may be minimized or avoided by slower administration (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

For most patients with renal impairment or the elderly, the dosage can be calculated by using the following table if creatinine clearance is known. The dosage of Vancomycin Hydrochloride for Injection per day in mg is about 15 times the glomerular filtration rate in mL/min (see Table 1).

Renal failure has been reported in patients treated with vancomycin, principally manifested by increased serum creatinine or BUN, particularly in patients given large doses. Most of these have occurred in patients who were given aminoglycosides concomitantly or who had pre-existing kidney dysfunction. When vancomycin was discontinued, azotemia resolved in most patients. Rare cases of interstitial nephritis have been reported in patients treated with vancomycin.

There have been reports of hearing loss in patients receiving vancomycin. Most of these patients also had kidney dysfunction, pre-existing hearing loss or concomitant treatment with an ototoxic drug. Vertigo, dizziness and tinnitus have been reported rarely.

Hematopoietic Reversible neutropenia, usually starting one week or more after onset of therapy with vancomycin or after a total dose of more than 25 g, has been reported. Neutropenia appeared to be, in several patients, promptly reversible when vancomycin was discontinued. Thrombocytopenia has rarely been reported. Reversible agranulocytosis (granulocyte count less than 500/mm³) has been reported rarely.

Phlebitis Inflammation at the injection site and thrombophlebitis have been reported.

Miscellaneous

Anaphylaxis, nausea, chills, drug fever, urticaria, eosinophilia, and rashes including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and rare cases of vasculitis have been associated with the administration of vancomycin.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre immediately.

Supportive treatment is advised with maintenance of glomerular filtration. Plasma concentrations of vancomycin are reported to be minimally affected by conventional hemodialysis. Increased vancomycin clearance has been reported with highly permeable membranes used in high-flux hemodialysis. At 4-6 hours following the onset of high-flux hemodialysis, steady state concentrations of vancomycin may be reduced by 10-15% of the pre-dialysis concentrations. Peritoneal dialysis, although it may decrease concentrations, does not remove significant amounts. Hemofiltration and hemoperfusion with polysulfone resin has been reported to result in increased clearance of vancomycin.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

DOSAGE

Solutions of Vancomycin Hydrochloride for Injection reconstituted with Sterile Water for Injection contain no bacteriostat and are intended for use as a single-dose injection. When smaller doses are required, the unused portion should be discarded. Further dilution is required before use (see PHARMACEUTICAL INFORMATION – Reconstitution).

PHARMACEUTICAL INFORMATION – Reconstitution

EACH DOSE SHOULD BE ADMINISTERED AT A RATE OF NO MORE THAN 10 mg/min OR OVER A PERIOD OF AT LEAST 60 MINUTES.

Within 48 to 72 hours, most patients with infections susceptible to vancomycin show a therapeutic response. The type and severity of the infection and the clinical response of the patient determine the duration of therapy.

Intravenous Dosage

Adults with Normal Renal Function

The usual daily intravenous dose is 2 g divided either as 500 mg every 6 hours or 1 g every 12 hours. Each dose should be administered over a period of at least 60 minutes. Other patient factors, such as age or obesity, may call for modification of the usual daily dose.

Adults with Impaired Renal Function

Dosage adjustment must be made in patients with impaired renal function to avoid toxic serum levels. Since accumulation in such patients has been reported to occur over several weeks of treatment, serum levels should be checked regularly. Because of decreasing renal function in the elderly, dosage reduction may be necessary.

Measurement of vancomycin serum concentrations can be helpful in optimizing therapy, especially in seriously ill patients with changing renal function.

Nephrotoxicity

Renal failure has been reported in patients treated with vancomycin, principally manifested by increased serum creatinine or BUN, particularly in patients given large doses. Most of these have occurred in patients who were given aminoglycosides concomitantly or who had pre-existing kidney dysfunction. When vancomycin was discontinued, azotemia resolved in most patients. Rare cases of interstitial nephritis have been reported in patients treated with vancomycin.

There have been reports of hearing loss in patients receiving vancomycin. Most of these patients also had kidney dysfunction, pre-existing hearing loss or concomitant treatment with an ototoxic drug. Vertigo, dizziness and tinnitus have been reported rarely.

Hematopoietic Reversible neutropenia, usually starting one week or more after onset of therapy with vancomycin or after a total dose of more than 25 g, has been reported. Neutropenia appeared to be, in several patients, promptly reversible when vancomycin was discontinued. Thrombocytopenia has rarely been reported. Reversible agranulocytosis (granulocyte count less than 500/mm³) has been reported rarely.

Phlebitis Inflammation at the injection site and thrombophlebitis have been reported.

20	310
10	155

*The initial dose should be no less than 15 mg/kg even in patients with mild to moderate renal insufficiency

Moellering RC et al: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a monogram for dosage. *Ann Int Med* 1981;94:343

This table is not valid for functionally anephric patients on dialysis. For such patients, an initial dose of 15 mg/kg body weight should be given in order to achieve prompt therapeutic serum concentrations. The dose required to maintain stable serum levels is 1.9 mg/kg/24 hr. Since individual maintenance doses of 250 to 1000 mg are convenient, one dose may be given every several days rather than on a daily basis in patients with marked renal impairment.

When only the serum creatinine concentration is known, the following formula (based on sex, weight and age of the patient) may be used to estimate creatinine clearance. Calculated creatinine clearances (mL/min) are only estimates.

Estimated creatinine clearances for Men	Weight (kg) x (140 – age in years) / 72 x serum creatinine concentration (mg/dL)
for Women	0.85 x above value

Serum creatinine must represent a steady state of renal function; otherwise the estimated value for clearance is not valid. Such a calculated clearance is an over-estimate of the actual clearance in patients with conditions:

- characterized by decreasing renal function, such as shock, severe heart failure, or oliguria;
- in which a normal relationship between muscle mass and total body weight is not present, such as in obese patients or those with liver disease, edema, or ascites; and
- accompanied by debilitation, malnutrition, or inactivity.

Pediatric Use:

The following dosage schedule has been used. Infusion should be over a period of at least 60 minutes and can be incorporated into the child's 24-hour fluid requirement.

Neonates:

In neonates, an initial dose of 15 mg/kg is suggested, followed by 10 mg/kg every 12 hours for neonates in the first week of life, and every 8 hours thereafter up to the age of one month. Close monitoring of serum concentrations of vancomycin may be warranted in these patients.

Infants and Children:

The usual intravenous dosage of vancomycin is 10 mg/kg/dose given every six hours. The majority of patients with infections caused by organisms susceptible to the antibiotic show a therapeutic response by 48 to 72 hours. The total duration of therapy is determined by the type and severity of the infection and the clinical response of the patient.

Oral Dosage

Adults

The usual daily dose for antibiotic-associated pseudomembranous colitis caused by *C. difficile* and/or staphylococcal enterocolitis is 125 to 500 mg orally every 6 to 8 hours for 7 to 10 days.

Children

The usual daily dosage is approximately 40 mg/kg in 3 or 4 divided doses for 7 to 10 days. The total daily dose should not exceed 2 g.

ADMINISTRATION

Intermittent infusion is the recommended method of administration.

Intermittent Intravenous Infusion

The reconstituted solution must be further diluted with 100 to 200 mL normal saline or 5% Dextrose in Sterile Distilled Water for Injection (D5-W). This should be infused over a period of at least 60 minutes (see PHARMACEUTICAL INFORMATION – Reconstitution).

Continuous Intravenous Infusion

Continuous intravenous infusion should be used only when intermittent infusion is not practical.

Note: Infusion-related events are related to both concentration and rate of administration of vancomycin. A concentration of no more than 5 mg/mL and rates of no more than 10 mg/min are recommended in adults (see age-specific recommendations). In selected

patients in need of fluid restriction, a concentration up to 10 mg/mL may be used; use of such higher concentrations may increase risk of infusion-related events. Infusion-related events may occur, however, at any rate or concentration.

Oral Administration

The contents of the i.v. vial (500 mg) may be diluted in 30 mL of water and given to the patient to drink, or the diluted material may be administered via a nasogastric tube.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

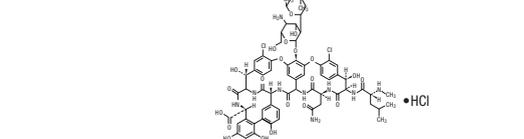
Drug Substance

Proper Name: Vancomycin hydrochloride

Chemical Name:

(S₃)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[[2-(0-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-C-methyl-α-L-lyxo-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl)oxy]-3-(carbamoylmethyl)-10,19-dichloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetrahydro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(1R)-4-methyl-2-(methylamino)-valeramidol]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11,18,21-dienethio-(23R,36R)-imidothieno]-13,16,31,35-dimetheno-1H,16H-1,6,9]oxadiazacycloheptadecino-[4,5-m]-[10,2,16]-benzoxadiazacyclo[terracosine-26-carboxylic acid, monohydrochloride.

Structural formula:



Molecular Formula: C₆₆H₇₂Cl₂N₆O₂₄•HCl
Molecular Weight: 1485.73

Description:

Vancomycin hydrochloride is a tricyclic glycopeptide antibiotic. It is an off-white, free-flowing powder, very soluble in water at pH 4, moderately soluble in aqueous methanol, but insoluble in higher alcohols, acetone or ether. The melting point is 105°C.

Composition

Sterile vials contain vancomycin hydrochloride equivalent to either 500 mg, 1 g or 10 g of vancomycin base as a lyophilized plug. When reconstituted in Sterile Water for Injection, USP, it forms a clear solution with pH of 4.0 (2.5 to 4.5). May contain hydrochloric acid and/or sodium hydroxide for pH adjustment.

Reconstitution

Flip-Top Vial

Solution for Reconstitution: Sterile Water for Injection, USP
Reconstitute as follows (see table 2):

Flip-Top Vial Sizes	Volume to be Added to Vial	Approx. available volume	Vancomycin Concentration
500 mg	10 mL	10.3 mL	50 mg/mL
1 g	20 mL	20.6 mL	50 mg/mL
5 g	100 mL	103 mL	50 mg/mL
10 g	95 mL	97.85 mL	100 mg/mL

Note: FURTHER DILUTION REQUIRED

For Intermittent Intravenous Infusion

500 mg vial: Reconstituted solutions must be diluted with at least 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose in Sterile Water for Injection.

1 g vial: Reconstituted solutions must be diluted with at least 200 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose in Sterile Water for Injection.

5 g vial: Further dilution of the reconstituted solution is required. The 5 g vial is a Pharmacy Bulk Package intended for pharmacy use only.

10 g vial: Further dilution of the reconstituted solution is required. The 10 g vial is a Pharmacy Bulk Package intended for pharmacy use only.

Pharmacy Bulk Package

The availability of the Pharmacy Bulk Package is restricted to hospitals with a recognized intravenous admixture program.

Directions for Dispensing from (Pharmacy Bulk Package – Not for Direct Infusion):

Pharmacy Bulk Package is a single-use vial for pharmacy use only. The 10 g vials should be suspended as a unit in a laminar flow hood. Entry into the vial must be made with a sterile dispensing device and contents dispensed in aliquots using aseptic technique (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Use of syringe/needle is not recommended as it may cause leakage. Any unused portion of the reconstituted stock solution should be discarded within 8 hours after initial entry.

####

PrVancomycine chlorhydrate pour injection, USP

500 mg/ fiole, 1 g/ fiole, et 10 g/ fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'action bactéricide de la vancomycine contre la plupart des bactéries à Gram positif découle de l'inhibition de la biosynthèse des polymères de peptidoglycane durant la deuxième étape de la synthèse de la paroi lors de la division cellulaire. Cet effet se produit à un endroit différent de celui où agissent les pénicillines et les céphalosporines. La composition de la membrane cytoplasmique et sa perméabilité peuvent également se modifier. Il a aussi été démontré que la vancomycine inhibe sélectivement la synthèse de l'ARN.

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique tricyclique, dérivé d'*Amycolopsis orientalis* (appelé autrefois, *Nocardia orientalis*). Elle est surtout active contre les microorganismes à Gram positif, notamment les staphylocoques et les streptocoques, et agit sur les souches résistantes à la méthicilline de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermidis*.

La vancomycine est faiblement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal (GI). On l'administre par voie intraveineuse (i. v.) dans le traitement de certaines infections systémiques.

À la suite de l'administration par voie i.v., la vancomycine se distribue rapidement on a relevé des concentrations inhibitrices de vancomycine dans les liquides péricardiques, pleuraux, ascitiques et synoviaux. De faibles concentrations du médicament peuvent se retrouver dans le LCR en cas d'inflammation des méninges. Le volume de distribution de la vancomycine se situe entre 0,43 et 1,25 L/kg. On a signalé qu'il y a une surtité sous-jacente ou chez ceux recevant un traitement concomitant par un autre agent ototoxique. Des faibles concentrations du médicament peuvent se retrouver dans le LCR en cas d'inflammation des méninges. Le volume de distribution de la vancomycine se situe entre 0,43 et 1,25 L/kg. On a signalé qu'il y a une surtité de 52 à 60 %.

Pharmacocinétique

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la perfusion de doses multiples de vancomycine à 1 g (15 mg/kg) pendant 60 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 63 mg/mL immédiatement après la fin de la perfusion, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 23 mg/L 2 heures après la fin de la perfusion et des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 8 mg/L 11 heures après la fin de la perfusion. La perfusion de doses multiples de 500 mg pendant 30 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 49 mg/L à la fin de la perfusion, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 19 mg/L 2 heures après la fin de la perfusion, et des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 10 mg/L 6 heures après la fin de la perfusion. Les concentrations plasmatiques sont légèrement plus élevées que celles qui suivent l'administration d'une seule dose, car l'accumulation du médicament a tendance à se produire dans les 2 ou 3 jours qui suivent l'administration i.v. à des intervalles de 6 ou de 12 heures. On a signalé que la demi-vie d'élimination sérique de la vancomycine chez les adultes dont la fonction rénale est normale est d'environ 4 à 6 heures.

La vancomycine est éliminée des reins, tout d'abord par filtration glomérulaire; environ 80 à 90 % de la dose est excrétée dans l'urine dans les 24 heures. La détérioration de la fonction rénale retarde l'excrétion et entraîne des concentrations élevées de médicament dans l'organisme, associées à une augmentation de la toxicité. Chez les personnes âgées, la clairance rénale et systémique totale peut être réduite.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Vancomycine chlorhydrate pour injection, administré par voie intraveineuse, est indiqué dans le traitement des infections staphylocoques graves ou mettant en jeu le pronostic vital, chez des patients qui ne peuvent recevoir des pénicillines ou des céphalosporines ou chez lesquels ce type de traitement a échoué, ou chez des patients qui ont contracté une infection à staphylocoques résistants à d'autres antibiotiques, incluant la méthicilline.

La vancomycine, en monothérapie, s'est avérée efficace dans le traitement de l'endocardite à staphylocoques. On a aussi signalé que la vancomycine s'est révélée efficace, seule ou en association avec un aminoside, dans le traitement de l'endocardite due à *S. viridans* ou à *S. bovis*. En présence d'une endocardite due à des entérocoques (*S. faecalis*), la vancomycine n'a été efficace qu'en association avec un aminoside.

On a signalé que la vancomycine était efficace en traitement de l'endocardite diphtéroïde. Son utilisation en association avec la rifampine ou un aminoside, ou les deux, en présence d'une endocardite sur prothèse valvulaire précoce due à *S. epidermidis* ou à des diphtéroïdes a été couronnée de succès.

On a confirmé l'efficacité de la vancomycine dans le traitement d'autres infections staphylococciques, notamment l'ostéomyélite, la pneumonie, la septicémie et les infections des tissus mous.

On utilise des antibiotiques en traitement d'appoint aux mesures chirurgicales appropriées lorsque les infections staphylococciques sont localisées et purulentes.

Il faudrait obtenir des prélèvements pour des cultures bactériologiques, afin d'isoler et d'identifier les microorganismes responsables et de déterminer leur sensibilité à la vancomycine.

Bien qu'on n'ait pas mené d'études cliniques d'efficacité contrôlées, l'*American Heart Association* et l'*American Dental Association* recommandent la vancomycine par voie intraveineuse en prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez des patients à risque dans les circonstances suivantes :

- Interventions dentaires, buccales ou interventions touchant les voies respiratoires supérieures :
 - Traitement prophylactique de rechange chez des patients à risque élevé, allergiques à l'ampicilline, à l'amoxicilline ou à la pénicilline.
- Interventions génito-urinaires et gastro-intestinales :
 - En association avec la gentamycine, chez des patients allergiques à l'ampicilline, à l'amoxicilline ou à la pénicilline.

Au moment où il choisit des antibiotiques pour prévenir l'endocardite bactérienne, le médecin devrait lire la déclaration commerciale intégrale de l'*American Heart Association* et de l'*American Dental Association* (JAMA 1990, 264: 2919-2922).

On peut administrer par voie orale la forme parentérale de vancomycine pour traiter l'entérocolite staphylococcique et la colite pseudomembraneuse induite par des antibiotiques, due à *Clostridium difficile*.
La vancomycine administrée par voie parentérale n'est pas efficace dans ces indications. La vancomycine par voie orale ne s'est pas avérée efficace dans le traitement d'autres types d'infections. La vancomycine ne s'est pas révélée efficace in vitro contre les bacilles à Gram négatif, les mycobactéries ou les champignons.

CONTRE-INDICATIONS

Vancomycine chlorhydrate pour injection est contre-indiqué chez des patients présentant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de vancomycine.

MISES EN GARDE

L'administration rapide (en quelques minutes) d'un bolus de vancomycine peut provoquer une hypotension exagérée prenant la forme d'un choc et, dans de rares cas, d'un arrêt cardiaque. On doit administrer vancomycine chlorhydrate pour injection dans une solution diluée, pendant au moins 60 minutes, pour prévenir les réactions liées à une perfusion rapide. L'interruption de la perfusion entraîne habituellement la disparition prompte de ces réactions (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il faut adapter la posologie de vancomycine chlorhydrate pour injection chez les patients présentant une dysfonction rénale (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les concentrations sériques peuvent devenir toxiques lorsque la vancomycine est administrée par voie intraveineuse. La vancomycine est excrétée par les reins et les concentrations sanguines s'élevent considérablement lorsque la clairance rénale est réduite. Chez des patients présentant une dysfonction rénale ou une surtité sous-jacente ou chez ceux recevant un traitement concomitant par un autre agent ototoxique, comme un aminoside, le risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité semble augmenter de façon marquée pendant l'administration parentérale lorsque les concentrations sanguines sont élevées ou que le traitement est prolongé. La vancomycine est peu absorbée à la suite de l'administration par voie orale; des concentrations sériques toxiques n'ont pas été constatées après la prise par voie orale.

L'ototoxicité s'est manifestée chez des patients recevant de la vancomycine. On a signalé des cas d'ototoxicité lorsque les concentrations sériques de vancomycine se sont situées entre 40 et 80 µg/mL. La surdité peut être précédée par des acouphènes. L'ototoxicité peut être transitoire ou permanente. Les personnes âgées sont davantage prédisposées à des lésions de l'appareil auditif. Selon l'expérience acquise avec d'autres antibiotiques, la surdité peut évoluer malgré l'arrêt du traitement.

Une surveillance attentive est de mise lors de l'administration concomitante ou séquentielle d'autres agents neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, en particulier des aminosides, des diurétiques de l'anse, des bloqueurs neuromusculaires, la céphaloridine, la polymyxine B, la colistine, la viomycine, la paromomycine, la bacitracine, l'amphotéricine B et le cisplatine.

Si on administre en concomitance la vancomycine par voie orale et parentérale, leur effet peut être additif. Il faut prendre en considération ce risque lorsqu'on calcule la dose totale. Dans ces circonstances, on recommande une surveillance attentive des concentrations sériques

PRÉCAUTIONS
On doit administrer vancomycine chlorhydrate pour injection dans une solution diluée, pendant au moins 60 minutes, pour prévenir les réactions liées à une perfusion rapide. Pour réduire le risque d'une réaction hypotensive, il faut surveiller la pression artérielle du patient pendant la perfusion. L'interruption de la réaction entraîne habituellement la disparition prompte de ces réactions (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En raison des risques d'ototoxicité et de néphrotoxicité, la vancomycine doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La dose et/ou l'intervalle posologique doivent être soigneusement adaptés. Si l'on doit administrer la vancomycine par voie parentérale à des insuffisants rénaux ou à des patients âgés de plus de 60 ans, on doit suivre de près les concentrations sanguines de vancomycine et réaliser des tests en série pour évaluer la fonction auditive et rénale (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En cas de surdité préexistante, il faudrait éviter (dans la mesure du possible) l'utilisation de la vancomycine. Si l'on considère que le traitement est indispensable, il faut surveiller la dose de vancomycine en évaluant à intervalles réguliers la fonction auditive et les concentrations sanguines de médicament.

Il faut soumettre les patients utilisant en concomitance ou de façon séquentielle d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques systémiques ou topiques à des examens audiométriques et à des tests d'exploration de la fonction rénale.

Tous les patients recevant la vancomycine doivent être soumis à intervalles réguliers à des examens hématologiques, à des analyses des urines et à des tests d'exploration de la fonction rénale.

Le traitement à la vancomycine peut exposer au risque de prolifération de microorganismes résistants. Si une nouvelle infection bactérienne ou fongique survient pendant le traitement par ce produit, il faut prendre les mesures appropriées, dont l'abandon du traitement par la vancomycine. Chez des patients sous anti-infectieux, dont la vancomycine par voie intraveineuse fait partie, on a signalé de rares cas de colite pseudomembraneuse induite par la prise d'antibiotiques, due à *Clostridium difficile*.

On a signalé une neutropénie réversible chez les patients recevant la vancomycine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). On doit surveiller à intervalles réguliers la numération leucocytaire chez les patients qui seront soumis à un traitement prolongé par la vancomycine ou chez ceux qui reçoivent en concomitance des médicaments pouvant provoquer une neutropénie.

NE JAMAIS ADMINISTRER LA VANCOMYCINE PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE. La vancomycine irrite les tissus et doit être administrée par un accès intraveineux sécurisé. L'injection intramusculaire de vancomycine ou de thrombophlébite, qui peuvent être graves. La fréquence ou la gravité de ces réactions liées à la perfusion peut être diminuée en administrant le médicament lentement, sous forme d'une solution diluée (de 2,5 à 5 mg/mL), et en assurant la rotation des points de perfusion.

On a signalé que la fréquence des réactions liées à la perfusion (dont l'hypotension, les bouffées vasomotrices, l'érythème, l'urticaire et le prurit) augmente lors de l'administration concomitante d'agents anesthésiques. On peut réduire les réactions liées à la perfusion, en perfusant la vancomycine pendant 60 minutes, avant l'induction de l'anesthésie.

On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de vancomycine chlorhydrate pour injection en administration par voie intratracéale (intraalambale ou intraventriculaire).

L'administration de la vancomycine par voie intrapéritonéale est contre-indiquée, puisque l'innocuité et l'efficacité de son administration par cette voie n'ont pas été déterminées.
Chez certains patients atteints de troubles inflammatoires de la muqueuse intestinale, l'absorption systémique de la vancomycine administrée par voie orale peut être importante et, de ce fait, les patients peuvent être exposés au risque de manifester des réactions indésirables lors d'une administration parentérale. Ce risque est accru en présence d'insuffisance rénale. La clairance rénale et systémique totale de la vancomycine est réduite chez les personnes âgées.

Utilisation chez les personnes âgées

Puisque, chez les patients âgés, l'excrétion de la vancomycine est habituellement ralentie, ils sont exposés à un risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité induites par la vancomycine. Pour prévenir des concentrations sériques excessives de vancomycine, des adaptations posologiques s'imposent chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Utilisation chez les enfants

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les nourrissons, une surveillance étroite des concentrations sériques de vancomycine pourrait être justifiée, car ces concentrations pourraient être accrues à cause de l'immaturité des reins de ces patients. Chez les enfants, on a associé l'administration concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques à de l'érythème et à des bouffées vasomotrices analogues à celles provoquées par l'histamine. On peut réduire ces réactions indésirables en administrant la vancomycine pendant au moins une heure avant l'induction de l'anesthésie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Utilisation chez les femmes enceintes

L'innocuité de vancomycine chlorhydrate pour injection pendant la grossesse n'a pas été établie. On ne doit utiliser la vancomycine pendant la grossesse que lorsqu'elle est réellement nécessaire. Lors d'une étude clinique contrôlée, on a administré la vancomycine à 10 femmes enceintes ayant contracté des infections staphylococciques graves, compliquées par l'abus de drogues intraveineuses. On a mesuré des concentrations de vancomycine de 13,2 et 16,7 µg/mL dans le cordon ombilical de deux patientes. On n'a pas décelé de

surdité neurosensorielle ou de néphrotoxicité attribuables à la vancomycine. Étant donné que le nombre de patientes traitées pendant cette étude a été petit et que la vancomycine ne leur a été administrée que pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, on ne sait pas si ce médicament peut avoir des effets nuisibles chez le fœtus.

Utilisation chez les mères allaitantes

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on administre à une femme qui allaite. En raison du risque de réactions indésirables graves, il faut décider ou bien d'interrompre l'allaitement ou bien d'abandonner le traitement par ce médicament, en prenant en ligne de compte l'importance de la vancomycine pour la patiente.

Utilisation chez les patients brûlés

On a signalé que chez les patients brûlés le taux de clairance corporelle totale de la vancomycine est plus élevé, on signale pour laquelle on devrait parfois leur administrer des doses plus fréquentes ou plus élevées. Lorsqu'on administre la vancomycine à ces patients, on recommande de personnaliser les doses et d'assurer chez eux une surveillance étroite.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées, associées à l'utilisation des produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medefait
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration du Canada Vigilance et en le faisant parvenir – par téléphone, au numéro sans frais 1-866-978-6789, ou – par la poste au Programme Canada Vigilance, Santé Canada, Indioce postal 0701C, Ottawa, ON K1A 0K9

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

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

Réactions liées à la perfusion

L'administration rapide de vancomycine chlorhydrate pour injection peut provoquer des réactions anaphylactoides, notamment l'hypotension, des sifflements (wheezing), la dyspnée et le prurit. En outre, on a signalé qu'une administration rapide peut entraîner la survenue de rougeurs de la peau dans la région du cou et des épaules (syndrome du « cou rouge ») avec un érythème transitoire, associé à l'urticaire et à une douleur putative dans les muscles du dos et de la nuque. Ces réactions se résorbent habituellement en 20 à 30 minutes, mais peuvent aussi persister pendant plusieurs heures. On peut diminuer ou prévenir les réactions liées à la perfusion par une administration plus lente (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Néphrotoxicité

On a signalé l'installation d'une insuffisance rénale chez des patients traités par la vancomycine, se manifestant principalement sous forme de lésions des tubules rénaux et d'azoté urémique sanguin, particulièrement chez les personnes âgées, en se fiant au tableau suivant, si l'on connaît la clairance de la créatinine. La posologie quotidienne de vancomycine chlorhydrate pour injectionn mg est égale à environ 15 fois le taux de filtration glomérulaire en mL/min (voir le Tableau 1).

On a signalé l'installation d'une insuffisance rénale chez des patients traités par la vancomycine, se manifestant principalement sous forme de lésions des tubules rénaux et d'azoté urémique sanguin, particulièrement chez les personnes âgées, en se fiant au tableau suivant, si l'on connaît la clairance de la créatinine. La posologie quotidienne de vancomycine chlorhydrate pour injectionn mg est égale à environ 15 fois le taux de filtration glomérulaire en mL/min (voir le Tableau 1).

On peut calculer la posologie appropriée chez la plupart des patients présentant une dysfonction rénale ou chez les personnes âgées, en se fiant au tableau suivant, si l'on connaît la clairance de la créatinine. La posologie quotidienne de vancomycine chlorhydrate pour injectionn mg est égale à environ 15 fois le taux de filtration glomérulaire en mL/min (voir le Tableau 1).

On a signalé des pertes auditives chez des patients sous vancomycine. La plupart de ces patients présentaient également une dysfonction rénale ou une surdité préexistante, ou étaient soumis à un traitement concomitant par un médicament ototoxique. On a signalé dans de rares cas, des vertiges, des étourdissements ou des acouphènes.

Ototoxicité
On a signalé des pertes auditives chez des patients sous vancomycine. La plupart de ces patients présentaient également une dysfonction rénale ou une surdité préexistante, ou étaient soumis à un traitement concomitant par un médicament ototoxique. On a signalé dans de rares cas, des vertiges, des étourdissements ou des acouphènes.

Système hématopoiétique
On a constaté la survenue d'une neutropénie réversible, s'installant habituellement une semaine ou plus après le début du traitement par la vancomycine ou après l'administration d'une dose totale de plus de 25 g. Chez un grand nombre de patients, la neutropénie s'est rapidement résorbée après arrêt de l'administration de la vancomycine. On a rarement observé l'apparition d'une thrombopénie. On a rarement signalé, par ailleurs, une agranulocytose réversible (numération granulocytaire inférieure à 500/mm³).

Phlébite
On a noté une inflammation au point d'injection ainsi qu'une thrombophlébite.

Divers
On a associé à l'administration de la vancomycine des réactions anaphylactiques, des nausées, des frissons,

une fièvre médicamenteuse, de l'urticaire, de l'éosinophilie et des éruptions cutanées, notamment une dermatite exfoliative et le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique et de rares cas de vasculite.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

On recommande un traitement de soutien avec maintien de la filtration glomérulaire. On a constaté que les concentrations plasmatiques de vancomycine sont très faiblement modifiées par une hémodialyse traditionnelle. On a signalé une clairance accrue de la vancomycine lorsqu'on a utilisé une hémodialyse à haut flux avec une membrane à forte perméabilité. De 4 à 6 heures après le début de l'hémodialyse à haut flux, on peut abaisser les concentrations de vancomycine à l'état d'équilibre de 10 à 15 % par rapport aux concentrations d'avant la dialyse. Bien que la dialyse péritonéale puisse réduire les concentrations, elle ne permet pas d'éliminer des quantités notables de médicament.

On a signalé que l'hémodilution et l'hémoépuration avec la résine de polysulfone permet d'accroître la clairance de la vancomycine.

Si l'on ne connaît que la concentration sérique de créatineine, on peut utiliser la formule suivante (en tenant compte du sexe, du poids et de l'âge du patient) pour estimer la clairance de la créatineine. Les clairances de créatineine calculées (mL/min) ne représentent que des estimations.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
POSOLOGIE
Les solutions de vancomycine chlorhydrate pour injection reconstituées avec de l'eau stérile pour injection ne contiennent pas d'agent bactériostatique et doivent être utilisées sous forme d'injection à dose unique. Si des doses plus faibles sont nécessaires, la portion inutilisée doit être jetée. Avant d'administrer le produit, il faut le diluer une fois de plus (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES – Reconstitution**).

ADMINISTRER CHAQUE DOSE À UN DÉBIT NE DÉPASSANT PAS 10 mg/min OU PENDANT UN LAPS DE TEMPS D'AU MOINS 60 MINUTES.

Estimation des clairances de la créatineine chez les hommes :	Poids (kg) x (140 – âge en nombre d'années) 72 x la concentration de créatineine sérique (mg/dL)
Les femmes :	0,85 x la valeur ci-dessus

La créatineine sérique doit représenter une fonction rénale à l'état d'équilibre; dans le cas contraire, la valeur estimée de la clairance n'est pas juste. Cette clairance calculée est une surestimation de la clairance réelle thérapeutique en l'espace de 48 à 72 heures. Le type et la gravité de l'infection et la réponse clinique du patient déterminent la durée du traitement.

Posologie en cas d'administration par voie intraveineuse

Adultes ayant une fonction rénale normale

La dose quotidienne habituelle par voie intraveineuse est de 2 g, administrée soit à raison de 500 mg, toutes les 6 heures, soit à raison de 1 g, toutes les 12 heures. Chaque dose doit être administrée pendant un laps de temps d'au moins 60 minutes. D'autres facteurs inhérents au patient, comme l'âge et l'obésité, peuvent dicter la modification de la dose quotidienne habituelle.

Adultes présentant une dysfonction rénale

Il faut adapter la posologie chez les patients présentant une dysfonction rénale afin de prévenir des concentrations sériques toxiques. Puisqu'on a signalé que chez ces patients le médicament peut s'accumuler pendant plusieurs semaines de traitement, on doit vérifier les concentrations sériques à intervalles réguliers. Étant donné que, chez les personnes âgées, la fonction rénale se détériore, une diminution de la posologie pourrait s'avérer nécessaire.

La mesure des concentrations sériques de vancomycine peut aider à optimiser le traitement, particulièrement chez les patients gravement malades, dont la fonction rénale change.

On peut calculer la posologie appropriée chez la plupart des patients présentant une dysfonction rénale ou chez les personnes âgées, en se fiant au tableau suivant, si l'on connaît la clairance de la créatineine. La posologie quotidienne de vancomycine chlorhydrate pour injectionn mg est égale à environ 15 fois le taux de filtration glomérulaire en mL/min (voir le Tableau 1).

Nourrissons et enfants :

La posologie habituelle de vancomycine par voie intraveineuse est de 10 mg/kg/dose, administrée toutes les six heures. Chez la majorité des patients ayant contracté une infection due à des microorganismes sensibles à l'antibiotique, une réponse thérapeutique survient dans les 48 à 72 heures. La durée totale du traitement est déterminée par le type et la gravité de l'infection et par la réponse clinique du patient.

Posologie en cas d'administration par voie orale

Adultes – La dose quotidienne habituelle en présence d'une colite pseudomembraneuse induite par une antibiothérapie, due à *C. difficile* et/ou d'une entérocolite staphylococcique est de 125 à 500 mg, par voie orale, administrée toute les 6 à 8 heures, pendant 7 à 10 jours.

Enfants – La posologie quotidienne habituelle est d'environ 40 mg/kg, en 3 ou 4 doses fractionnées, administrées pendant 7 à 10 jours. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser les 2 g.

ADMINISTRATION

Le mode d'administration recommandé est la perfusion intermittente.

Perfusion intraveineuse intermittente :
La solution reconstituée doit être diluée une fois de plus dans 100 à 200 mL de soluté physiologique normal ou de solution de dextrose à 5 % dans de l'eau distillée stérile pour injection (05%-E). Cette solution doit être perfusée pendant au moins 60 minutes (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES – Reconstitution**).

Perfusion intraveineuse continue :

On ne doit recourir à une perfusion intraveineuse continue que si la perfusion intermittente n'est pas réalisable.

Remarque : Les réactions liées à la perfusion dépendent de la concentration de vancomycine et du débit d'administration. On recommande, chez l'adulte, une concentration inférieure à 5 mg/mL et des débits

30	465
20	310
10	150

inférieurs à 10 mg/min (voir les recommandations posologiques selon l'âge). Chez certains patients soumis à une restriction liquidienne, on peut utiliser une concentration allant jusqu'à 10 mg/mL; cependant le recours à une concentration si élevée peut accroître le risque de réactions liées à la perfusion. Des réactions liées à la perfusion peuvent toutefois survenir sans égard à la concentration ou au débit d'administration.

Administration par voie orale

On peut diluer le contenu d'une fiole destinée à l'administration i.v. (500 mg) dans 30 mL d'eau, que le patient devra boire. Le produit dilué peut aussi être administré par une sonde nasogastrique.

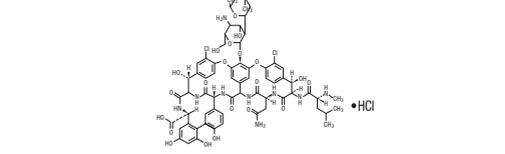
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de vancomycine

Dénomination chimique : monochlorhydrate de (S)-(+)(6S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[2-(0-[(3-amino-2,3,6-tridéoxy-3-C-méthyl-α-L-lyxo-hexopyranosyl]-β-D-glucopyranosyl)oxy-3-carbamoylméthyle]-10,19-dichloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tétradécahydro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[2R-(4-méthyl-2-(méthylamino)-valéramido)-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11-18,21-diméthéno-23,36-(imino)éthano]-13,16,31,35-diméthéno-1H,16H-[1,6,9] oxadiazacyclohexadécaino-[4,5-m]-[10,2,16]-benzoxadiazacyclotétracosine-26-acide carboxylique.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₆H₅₇Cl₂N₉O₂₄ • HCl

Poids moléculaire : 1485,73

Description : Le chlorhydrate de vancomycine est un antibiotique glycopeptidique tricyclique. C'est une poudre fluide, blanc cassé, très soluble dans l'eau à un pH de 4, modérément soluble dans du méthanol aqueux, mais insoluble dans des alcools plus concentrés, dans l'acétone ou dans l'éther. Le point de fusion est de 105 °C.

Composition
Les fioles stériles contiennent du chlorhydrate de vancomycine équivalent à 500 mg, à 1 g ou à 10 g de vancomycine base sous la forme d'un bouchon lyophilisé. À la suite de la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, USP on obtient une solution transparente dont le pH est de 4,0 (de 2,5 à 4,5). La préparation peut contenir de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour