

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CHLORHYDRATE DE VANCOMYCINE POUR INJECTION USP

Vancomycine à 500 mg/fiole, 1 g/fiole, 5 g/fiole et à 10 g/fiole

Poudre lyophilisée stérile pour solution

Antibiotique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville, Ontario
L6H 6R4

DATE DE RÉVISION :
le 05 novembre 2018

Numéro de contrôle : 220151

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE DE VANCOMYCINE POUR INJECTION USP

Vancomycine à 500 mg/fiole, 1 g/fiole, 5 g/fiole et à and 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 glycopeptide tricyclique, dérivé d'*Amycolatopsis 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 dans le traitement de certaines infections systémiques.

À la suite de l'administration par voie intraveineuse, 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'à des concentrations de 10 à 100 µg/mL, la liaison de la vancomycine aux protéines sériques *in vitro* est de l'ordre de 52 to 60 %.

Pharmacocinétique

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, l'administration intraveineuse de doses multiples de 1 g de vancomycine (15 mg/kg) par perfusion d'une durée de 60 minutes donne des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 63 mg/L, 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 par les 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 USAGE CLINIQUE

Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP, administré par voie intraveineuse, est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques 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.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

Employée seule, la vancomycine s'est révélée 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.

L'efficacité de la vancomycine a été observée en présence d'autres infections à staphylocoques, notamment l'ostéomyélite, la pneumonie, la septicémie et les infections des tissus mous. S'il

s'agit d'une infection à staphylocoques localisée et purulente, on emploiera les antibiotiques à titre d'adjuvants aux mesures chirurgicales appropriées.

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 :

- 1) 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.
- 2) Interventions génito-urinaires et gastro-intestinales :
En association avec la gentamicine, 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 ou le dentiste devrait lire la déclaration commune 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'entérococolite 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

Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP 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 Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP dans une solution diluée, pendant une période d'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 Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP 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'élèvent considérablement lorsque la clairance rénale est réduite. Chez des patients présentant une dysfonction rénale ou une surdité 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.

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

L'administration de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients et risque de contribuer à l'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

PRÉCAUTIONS

On doit administrer Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP dans une solution diluée, pendant une période d'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 perfusion 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 des patients recevant la vancomycine (voir **EFFETS 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 une extravasation accidentelle peut provoquer des douleurs, une sensibilité au toucher ou une nécrose tissulaire.

Chez les patients recevant de la vancomycine par voie intraveineuse, il y a risque de douleurs et de thrombophlébite, qui peuvent être graves. La fréquence et 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 Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP en administration par voie intrathécale (intralombaire 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, ils 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'immaturation 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Utilisation chez les femmes enceintes

L'innocuité de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP 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 l'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, raison 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions liées à la perfusion

L'administration rapide de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP peut provoquer des réactions anaphylactoïdes, 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 pulsative 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 par une élévation des taux de créatinine sérique ou d'azote uréique sanguin, particulièrement chez les patients recevant des doses élevées. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients recevant en même temps des aminosides ou présentant une dysfonction rénale préexistante. Lorsque l'administration de la vancomycine a été arrêtée, l'azotémie s'est normalisée chez la plupart des patients. On a signalé de rares cas de néphrite interstitielle chez des patients traités par la vancomycine.

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 hématopoïétique

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

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'hémofiltration et l'hémoperfusion avec la résine de polysulfone permet d'accroître la clairance de la vancomycine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

Les solutions de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP reconstituées avec de l'eau stérile pour injection ne contiennent pas d'agent bactériostatique et sont à usage 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.

Chez la plupart des patients ayant contracté une infection sensible à la vancomycine, on note une réponse 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 créatinine. La posologie quotidienne de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP en mg est égale à environ 15 fois le taux de filtration glomérulaire en mL/min (voir le Tableau 1).

Tableau 1 Doses de vancomycine administrées en présence d'insuffisance rénale⁺ (adaptation de *Moellering, RC, et coll., 1981)	
Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose de vancomycine (mg/24 h)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

⁺ La dose initiale ne devrait pas être inférieure à 15 mg/kg, même chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

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

Ce tableau n'est pas utilisable dans le cas de patients anéphriques en dialyse. On administrera à ces patients une dose initiale de 15 mg/kg de poids corporel afin d'obtenir rapidement un taux sérique thérapeutique de vancomycine. La dose nécessaire au maintien d'un taux stable est de 1,9 mg/kg/24 heures. Comme l'administration de doses d'entretien individuelles allant de 250 à 1000 mg est pratique, on peut, en présence d'insuffisance rénale marquée, donner une dose à intervalles de quelques jours plutôt que sur une base quotidienne.

Si l'on ne connaît que la concentration sérique de créatinine, 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 créatinine. Les clairances de créatinine calculées (mL/min) ne représentent que des estimations.

Hommes :	$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge en années})}{72 \times \text{la concentration de créatinine sérique (mg/dL)}}$
Femmes :	0,85 x la valeur ci-dessus

La créatinine 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 chez des patients présentant :

- 1) un trouble caractérisé par un déclin de la fonction rénale, par exemple, un état de choc, une insuffisance cardiaque grave ou une oligurie ;

- 2) un trouble découlant d'une relation anormale entre la masse musculaire et le poids corporel total, comme chez les sujets obèses, ou chez ceux présentant une maladie hépatique, un œdème ou une ascite ; et
- 3) un trouble s'accompagnant d'affaiblissement, de malnutrition ou de sédentarité.

Enfants

Le schéma posologique indiqué ci-dessous a été utilisé. La perfusion doit s'administrer pendant au moins 60 minutes et on peut l'incorporer dans l'apport liquidien de 24 heures de l'enfant.

Nouveau-nés

Chez les nouveau-nés, on recommande une dose initiale de 15 mg/kg, suivie d'une dose de 10 mg/kg, administrée toutes les 12 heures, pendant la première semaine de vie, et toutes les 8 heures, par la suite, jusqu'à l'âge de un mois. Chez ces patients, une surveillance étroite des concentrations sériques de vancomycine pourrait se justifier.

Nourrissons et enfants

La posologie habituelle de vancomycine par voie intraveineuse est de 10 mg/kg/dose, administrée toutes les 6 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 du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % dans de l'eau distillée stérile pour injection (D5%-E). Cette solution doit être perfusée pendant au moins 60 minutes (voir **RENSEIGNEMENT 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 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 intraveineuse (500 mg) dans 30 mL d'eau, que le patient devra boire. Le produit dilué peut aussi être administré par une sonde nasogastrique.

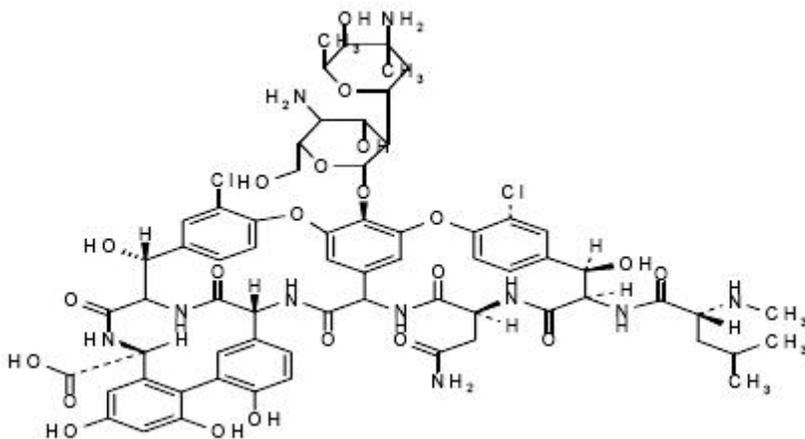
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de vancomycine

Dénomination chimique : (S_a)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-C-methyl- α -L-lyxohexopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-3-(carbamoylmethyl)-10,19-dichloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(2R)-4-methyl-2-(methylamino)valeramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-*m*]-[10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosine-26-carboxylic acid, monohydrochloride.

Formule développée :



.HCl

Formule moléculaire : C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄.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, 1 g, 5 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 l'ajustement du pH.

Reconstitution

Fiole avec couvercle rabattable

Solution pour la reconstitution : eau stérile pour injection, USP

Reconstituer comme suit (voir le Tableau 2) :

Tableau 2			
Reconstitution			
Taille de la fiole à couvercle rabattable	Volume à ajouter au contenu de la fiole	Volume approximative disponible	Teneur en vancomycine
500 mg	10 mL	10,3 mL	50 mg/mL
1 g	20 mL	20,6 mL	50 mg/mL
5 g	100 mL	103,0 mL	50 mg/mL
10 g	95 mL	97,85 mL	100 mg/mL

Remarque: LA SOLUTION AINSI OBTENUE DOIT ÊTRE DILUÉE DAVANTAGE

Perfusion intraveineuse intermittente

Fiole à 500 mg : Les solutions reconstituées doivent être diluées avec au moins 100 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour injection.

Fiole à 1 g : Les solutions reconstituées doivent être diluées avec au moins 200 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour injection.

Fiole à 5 g : La solution reconstituée doit être diluée davantage. La fiole de 5 g est un conditionnement grand format réservé aux pharmacies.

Fiole à 10 g : La solution reconstituée doit être diluée davantage. La fiole de 10 g est un conditionnement grand format réservé aux pharmacies.

Perfusion intraveineuse continue

Pour obtenir le volume souhaité, le contenu des fioles reconstitué selon le Tableau 2 (Reconstitution) ci-dessus doit être dilué davantage avec l'une des solutions i.v. suivantes :

Solution de dextrose à 5 % pour injection

Solution de dextrose à 3,3 % pour injection et de chlorure de sodium à 0,3 % pour injection

Solution lactée de Ringer pour injection

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

On recommande de ne pas utiliser de concentrations supérieures à 5 mg/mL.

Instructions relatives à l'emploi de fioles grand format pour pharmacies

Les fioles grand format pour pharmacies (5 g et 10 g) sont des réservés à l'utilisation en pharmacie, dans un service de préparation des médicaments équipé d'une aire de travail appropriée telle qu'une hotte à flux d'air laminaire. La fiole grand format pour pharmacies doit être suspendue dans la hotte à flux d'air laminaire au moyen de l'œillet de suspension intégré à l'étiquette. Le bouchon de la fiole ne doit être transpercé qu'une seule fois au moyen d'un dispositif de distribution stérile permettant de distribuer des quantités mesurées du contenu. L'emploi d'une aiguille et d'une seringue n'est pas recommandé en raison du risque de fuite. Le dispositif de distribution doit être introduit en observant une technique aseptique.

Après avoir introduit le dispositif de distribution stérile, il faut prélever le contenu de la fiole sans délai. Toutefois, si l'on n'est pas en mesure de prélever immédiatement le contenu de la fiole, le transfert/la distribution de la solution peut être effectué dans les **8 heures** suivant la perforation du bouchon. Cette période débute au moment de l'introduction de solution ou de diluant dans le fiole grand format pour pharmacies. Jeter la fiole au plus tard **8 heures** après la perforation du bouchon.

Stabilité et recommandations relatives à la conservation

Poudre sèche

La poudre de chlorhydrate de vancomycine doit être conservée à une température de 15 °C à 25 °C.

Solutions

Les solutions reconstituées et les préparations pour perfusion soumises à une nouvelle dilution doivent être utilisées dans les 24 heures, si elles sont gardées à la température ambiante, ou dans les 72 heures, si elles sont gardées au réfrigérateur (5 °C). Si la préparation a lieu dans un établissement qui s'est doté d'un programme de mélange de solutions pour administration intraveineuse reconnu, on peut la conserver au réfrigérateur (5°C) pendant au maximum 96 heures.

REMARQUE : Comme dans le cas de tous les médicaments destinés à une administration parentérale, les mélanges pour administration intraveineuse doivent être inspectés à l'œil nu avant leur utilisation, pour en vérifier la limpidité et pour déceler la présence de particules ou de précipités, un changement de couleur ou la moindre fuite, dans la mesure ou les solutions ou leur contenant le permettent. On ne doit utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou des fuites. Jeter toute portion inutilisée.

Incompatibilité

Comme le pH de la solution de vancomycine est faible, elle peut altérer la stabilité physique d'autres composés.

Parmi les substances particulières dont l'incompatibilité a été constatée, citons l'aminophylline, le succinate sodique de chloramphénicol, le chlorothiazide sodique, le phosphate sodique de dexaméthasone, la diphénylhydantoïne sodique, la méthicilline sodique, le complexe de vitamine B₁₂ avec vitamine C, la diéthanolamine de sulfisoxazole, l'héparine sodique, la pénicilline G potassique, le succinate d'hydrocortisone sodique, l'amobarbital sodique, la nitrofurantoïne sodique, le pentobarbital sodique, le phénobarbital sodique, le sécobarbital sodique, le bicarbonate de sodium, la sulfadiazine sodique et la warfarine sodique.

REMARQUE : Pour améliorer le goût de la solution destinée à l'administration par voie orale, on y a ajouté certains sirops aromatisés d'utilisation courante. On ne possède aucune information pouvant indiquer que la puissance ou l'efficacité du médicament ont été modifiées par l'ajout de tels agents.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP est présenté sous la forme d'une poudre stérile lyophilisée de chlorhydrate de vancomycine équivalant à :

- 500 mg de base de vancomycine dans des fioles en verre de 10 ou 20 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Boîtes de 10 fioles de 20 mL ou boîtes de 25 fioles de 10 mL.
- 1 g de base de vancomycine dans des fioles en verre de 20 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Boîtes de 10.
- 5 g de base vancomycine dans des fioles en verre de 100 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Les fioles sont emballées individuellement.*

- 10 g de base vancomycine dans des fioles en verre de 100 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Les fioles sont emballées individuellement.*

* Les fioles de 5 g et 10 g ont un anneau-support intégré à l'étiquette et qui se pèle pour être ensuite utilisé pour suspendre la fiole sous une hotte à flux d'air laminaire.

MICROBIOLOGIE

On n'a pas décelé de résistance croisée entre le chlorhydrate de vancomycine et d'autres classes d'antibiotiques. On a constaté qu'une résistance induite en laboratoire émerge lentement et de façon graduelle. On n'a pas signalé pendant l'utilisation clinique l'émergence d'une résistance des staphylocoques à la vancomycine. Des changements dans le pH ou la présence de sérum ne modifient pas notablement l'activité de la vancomycine.

La vancomycine est active *in vitro* contre les staphylocoques, notamment *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* (dont des souches hétérogènes résistantes à la méthicilline), contre les streptocoques, notamment *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (dont des souches résistantes à la pénicilline); *Streptococcus agalactiae*, le groupe viridans, *Streptococcus bovis*, et les entérocoques (à savoir *Streptococcus faecalis*); les espèces *Clostridium*, notamment *Clostridium difficile*, (dont les souches toxigènes responsables de l'entérocôte pseudomembraneuse) et les diphtéroïdes. Les autres microorganismes sensibles à la vancomycine *in vitro* sont notamment *Listeria monocytogenes*, les espèces *Lactobacillus*, les espèces *Actinomyces*, les espèces *Clostridium* et les espèces *Bacillus*.

REMARQUE : De nombreuses souches de streptocoques, de staphylocoques, *C. difficile* et d'autres bactéries à Gram positif sont sensibles *in vitro* à des concentrations de 0,5 à 5 mg/L. Les staphylocoques sont en général sensibles à une concentration de chlorhydrate de vancomycine inférieure à 5 mg/L, mais un petit nombre de souches de *S. aureus* ne peuvent être inhibées qu'à des concentrations se situant entre 10 et 20 mg/L.

La vancomycine ne s'est pas révélée efficace *in vitro* contre les bacilles à Gram négatif, les mycobactéries ou les champignons.

On trouve au Tableau 3 des données sur la sensibilité montrant l'activité antibactérienne de la vancomycine.

Tableau 3
Activité antibactérienne de la vancomycine *in vitro*

Microorganisme	Nombre d'isolats	CMI₅₀ (mg/L)	CMI₉₀ (mg/L)
<i>S. aureus</i>	90	1,6	3,1
<i>S. aureus</i>	22	0,7	0,9
<i>S. aureus</i> (résistant à la méthicilline)	22	1,6	3,1
<i>S. aureus</i> (résistant à la méthicilline)	<u>26</u>	0,4	0,4
<i>S. epidermidis</i>	50	1,6	6,3
<i>S. epidermidis</i> (résistant à la méthicilline)	27	1,6	3,1
<i>S. epidermidis</i> (résistant à la méthicilline)	25	2,0	4,0
Staphylocoques à coagulase négative	200	2,0	4,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	110	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	74	0,5	0,5
<i>S. pneumoniae</i> (résistant à la pénicilline)	10	1,0	2,0
<i>S. bovis</i>	100	0,25	0,5
<i>Streptococcus mutans</i> (groupe viridans)	82	0,8	1,6
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B)	148	1,6	1,6
<i>Streptococcus faecalis</i>	347	1,6	1,6
Diphthéroïdes (incluant des souches CDC-JK)	98	0,8	0,8
Espèces <i>Listeria</i>	26	0,8	1,6
<i>Clostridium difficile</i>	78	1,0	2,0
Espèces <i>Clostridium</i>	14	0,8	3,1
Espèces <i>Lactobacillus</i>	3	1,25	---
Espèces <i>Actinomyces</i>	58	5,0	---
<i>Bacillus cereus</i>	10	2,2 (moyenne)	---

Synergie

La vancomycine et un aminoside, administrés en association, agissent en synergie *in vitro* contre de nombreuses souches de *S. aureus*, de streptocoques du groupe D non entérocoques, d'entérocoques et de certaines espèces de streptocoques (groupe viridans).

Épreuves de sensibilité / méthodes de diffusion et de dilution

Les recommandations suivantes se fondent sur les normes courantes de sensibilité antimicrobienne du NCCLS, M2-A5, M7-A3 et M2- A5, pour les méthodes de diffusion sur disque et de dilution. Les normes de performance des épreuves de sensibilité se fondent sur les tableaux du document M100-S5 du NCCLS.

L'épreuve de sensibilité par la méthode standard du disque (utilisant un disque imprégné de chlorhydrate de vancomycine à 30 µg) et de dilution pour déceler des microorganismes à Gram positif autres que *S. pneumoniae* et les entérocoques doit être interprétée selon les critères énoncés au Tableau 4.

Tableau 4		
Critères d'interprétation des méthodes standard du disque et de dilution		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 12	≤ 4
Intermédiaire	10 – 11	de 4 à < 16
Résistant	≤ 9	≥ 16
Remarque : Ces critères et la définition concordent avec ceux du NCCLS. Code pour les commandes M100-55.		

Le Tableau 5 et le Tableau 6 présentent les critères d'interprétation des épreuves de sensibilité standard faisant appel au disque et à la méthode dilution pour déceler *S. pneumoniae* et les entérocoques, respectivement.

Tableau 5		
Critères d'interprétation des méthodes standard du disque et de dilution pour détecter <i>S. pneumoniae</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 17	≤ 1
Remarque : Les souches, qui d'après les résultats, feraient partie d'une des catégories « non sensibles » devraient être envoyées à un laboratoire de référence pour des tests additionnels.		

Tableau 6		
Critères d'interprétation des méthodes standard du disque et de dilution pour détecter les entérocoques		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 17	≤ 4
Résistance intermédiaire	15 – 16	--
Résistant	≤ 14	≥ 32

Si l'épreuve montre que le microorganisme testé est « sensible », il répondra vraisemblablement au traitement.

Si l'épreuve montre que le microorganisme testé est de « résistance intermédiaire », il répondra vraisemblablement au traitement, si l'infection est confinée à des tissus ou à des liquides dans lesquels on peut atteindre des concentrations élevées d'antibiotique.

Si l'épreuve montre que le microorganisme testé est « résistant », il est peu vraisemblable que les concentrations médicamenteuses atteignables puissent être inhibitrices ; il faudrait alors choisir une autre antibiothérapie.

Méthodes de diffusion standardisées

Les méthodes standardisées exigent le recours à des bactéries témoins. Le disque imprégné de chlorhydrate de vancomycine à 30 µg doit indiquer les diamètres de zone présentés au Tableau 7.

Tableau 7	
Diamètre de la zone pour le disque imprégné de vancomycine à 30 µg	
Microorganisme	Diamètre de la zone (mm)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	15 - 19

Méthodes de dilution standardisées

Comme dans le cas des méthodes de diffusion standardisées, les méthodes de dilution exigent le recours à des bactéries témoins. La poudre standard de vancomycine doit donner les valeurs de CMI indiquées au Tableau 8.

Tableau 8	
Valeurs CMI pour la poudre standard de vancomycine	
Microorganismes	CMI (mg/L)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	de 0,5 à 2,0
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	de 1,0 à 4,0

PHARMACOLOGIE

CHEZ L'HUMAIN

Pharmacodynamie

La vancomycine est bactéricide et elle semble se lier à la paroi de la cellule bactérienne et bloquer la polymérisation du peptidoglycane. Cet effet s'exerce au niveau d'un autre site que celui sur lequel agissent les pénicillines et entraîne l'inhibition immédiate de la synthèse de la paroi cellulaire et des lésions secondaires à la membrane cytoplasmique.

Pharmacocinétique

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, l'administration par voie intraveineuse de doses multiples de vancomycine à 1 g (15 mg/kg), perfusées pendant 60 minutes, entraîne des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 63 mg/L dès 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. L'administration de doses multiples de 500 mg, perfusées pendant 30 minutes, entraîne 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 notées après l'administration d'une seule dose, puisque l'accumulation a tendance à se manifester de 2 à 3 jours après une administration intraveineuse, à des intervalles de 6 ou de 12 heures.

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de la vancomycine est de 4 à 6 heures. Environ 80 à 90 % de la dose administrée de vancomycine est excrétée dans l'urine par filtration glomérulaire pendant les 24 premières heures. L'excrétion de la vancomycine est ralentie en présence de dysfonction rénale. Chez les patients anéphriques, la demi-vie d'élimination moyenne est de 7,5 jours.

La vancomycine ne semble pas être métabolisée dans l'organisme. On ne peut l'éliminer efficacement ni par hémodialyse ni par dialyse péritonéale. On a constaté que les concentrations plasmatiques de vancomycine sont très peu 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.

Chez les personnes âgées, la clairance rénale et systémique totale peut être réduite.

À la suite de l'administration de la vancomycine par voie orale à des sujets dont la santé est normale, les concentrations sériques sont indécélables, mais des quantités infimes sont récupérées dans l'urine. À la suite de l'administration par voie orale, la vancomycine est excrétée dans les fèces.

À des concentrations sériques de 10 à 100 mg/L, la vancomycine se lie aux protéines sériques à environ 55 %. Après administration par voie intraveineuse du chlorhydrate de vancomycine, on retrouve des concentrations inhibitrices dans les liquides pleuraux, ascitiques, péricardiques et synoviaux. La vancomycine ne pénètre pas dans le liquide céphalorachidien lorsque les méninges sont saines ; mais lorsque celles-ci sont enflammées, une certaine pénétration peut être notée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a évalué la toxicité aiguë de la vancomycine chez le rat, la souris et le chien, On trouve au Tableau 9, les valeurs de la DL₅₀ obtenues chez ces animaux après administration de la vancomycine par diverses voies.

Tableau 9			
DL₅₀ (mg/kg) de vancomycine chez le rat, la souris et le chien			
Voie d'administration	Rat	Souris	Chien
Intraveineuse	319 ± 14	489 ± 41	292 ± 29
Intrapéritonéale	2 218 ± 240	1 734 ± 227	--
Sous- cutanée	--	> 5000	--
Orale	--	> 5000	--

Après l'administration de la vancomycine par voie intraveineuse à des rats et à des souris, les animaux sont morts rapidement à la suite de convulsions cloniques, qui traduisent un effet direct sur le SNC. À la suite de l'administration par voie sous -cutanée, aucun rat n'est mort, mais on a observé une importante nécrose et desquamation des tissus sous -cutanés. Aucune souris n'est morte, même après administration par voie orale de doses de 5 mg/kg. Chez le chien, la mort a généralement été provoquée par une insuffisance rénale survenue plusieurs jours après l'administration du médicament. Administrée à des chiens par voie intraveineuse dans une solution à 5 %, à un débit de 0,6 mL/min, la vancomycine a provoqué une légère chute de la pression artérielle reliée à la dose. Lorsqu'on a administré aux mêmes chiens, les mêmes doses, à un débit de 15 mL/min, la pression artérielle a chuté notablement, la baisse pouvant atteindre 40 %. Cet effet semble être attribuable à une réponse histaminergique.

Toxicité subaiguë

On a administré à des chiens par voie intraveineuse une dose quotidienne de vancomycine de 12,5 mg et de 50 mg/kg pendant 21 à 311 jours. Chez 4 chiens sur 22, recevant 50 mg/kg/jour, on a observé une légère atteinte rénale.

Les singes ont toléré des doses intraveineuses de 25 à 50 mg/kg/jour, pendant 16 à 178 jours, une irritation au point d'injection ayant été le seul effet toxique.

On n'a pas observé de toxicité systémique chez des chats recevant par voie intraveineuse des doses de 25 et de 50 mg/kg/jour pendant trois mois.

Des doses de 150 mg de vancomycine ou de 60 mg de tobramycine administrées à des rats n'ont pas provoqué de néphrotoxicité ; cependant, lorsque ces deux agents ont été co-administrés, une toxicité rénale importante est survenue.

RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information. American Society of Hospital Pharmacists Inc., Bethesda, MD, U.S.A. 1994:357-359.
2. Barna JCJ, Williams DH. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. *Am Rev 19 Microbiol* 1984;38:339-57.
3. Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6(Suppl L):S235-41.
4. Benner EJ, Morthland V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1967;227:678.
5. Bunke CM, Aronoff GR, Brier ME, Sloan RS, Luft FC. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:631.
6. Cantu TG, Yamanake-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994;18(4):533-543.
7. Cooper GL, Given DB. Vancomycin, a comprehensive review of 30 years of clinical experience. Park Row Publishers, Inc. March 1986.
8. Dudley MN, Quintiliani R, Nightingale CH, Gontarz N. Absorption of vancomycin. *Ann Intern Med* 1984;104:144.
9. Geraci JE, Heilman ER, Nichols DR, Wellman WE. Antibiotic therapy of bacterial Endocarditis VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1958;33:172.
10. Geraci JE, Heilman ER. Vancomycin in the treatment of staphylococcal endocarditis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1960;35:316.
11. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 mg/kg/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infections. The infectious disease consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(ISS1):79-87.
12. Griffith RS. Vancomycin: Continued clinical studies. In: *Antibiotics Annual*. New York. 1956-1957; Medical Encyclopedia, pp. 118-122.
13. Guay DR, Vance-Bryan K, Gilliland S, Rodvold K, Rotschafer J. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a Bayesian forecaster. *J Clin Pharmacol* 1993;33(10):918-922.
14. Kavanagh KT, McCabe BF. Ototoxicity of oral neomycin and vancomycin. *Laryngoscope* 1983;93:649-53.
15. Kirby WMM, Divelbiss CL. Vancomycin, clinical and laboratory studies. In: *Antibiotics Annual*. New York. 1956-1957; Medical Encyclopedia, pp. 107-117.

16. Kirby WMM. Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(Suppl D):73-8.
17. Kirby WMM. Vancomycin therapy in severe staphylococcal infections. *Rev Infect Dis* 1981;3(Suppl):S236-9.
18. Krogstad DJ, Moellering RC, Greenblatt DJ. Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. *J Clin Pharmacol* 1980;20:197.
19. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function; a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981;94:343.
20. Moellering RC. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(Suppl D):43-52.
21. Mogg GAG, Keighley MRB, Burdon DW, Alexander-Williams J, Youngs D, Johnson M, Bentley S, George RH. Antibiotic-associated colitis - a review of 66 cases. *Br J Surg* 1979;66:738-742.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards, M100-S5. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. NCCLS M100-S5, Vol. 14, No. 16. Villanova, PA;1994.
23. National Committee for Clinical Laboratory M7-T. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. NCCLS, Villanova, PA;1983.
24. Pancorbo S, Conty C. Peritoneal transport of vancomycin in four patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982;31:37.
25. Pauly DJ, Musa DM, Lestico MR, Lindstrom MJ, Hetsko CM. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Pharmacotherapy* 1990;10(6):378-382.
26. Redfield DC, et al. Cerebrospinal fluid penetration of vancomycin. In: Nelson JD, Grassi C. (eds); *Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiology 1980;1:638-640.
27. Rice TL. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns* 1992;18(5):355-361.
28. Romanelli VA, Howie MB, Myerowitz PD, Zvara DA, Rezaei A, Jackman DL, Sinclair DS, McSweeney TD. Intraoperative and postoperative effects of vancomycin administration in cardiac surgery patients: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1993;21(ISS8):1124-1131.
29. Santre C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Buescart C, Beaucaire G. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodialfiltration. *Intensive Care Med* 1993;19(6):347-350.

30. Sato K, Lin TY, Weintrub L, Olsen K, McCracken GH. Bacteriological efficacy of nafcillin and vancomycin alone or in combination with rifampicin or amikacin in experimental meningitis due to methicillin-susceptible or – resistant *Staphylococcus aureus*. Jap J Antibiot 1985;38:145-152.
31. Sheldrick GM, Jones PG, Kennard O, Williams DH, Smith GA. Structure of vancomycin and its complex with acetyl-D-alanyl-D-alanine. Nature 1978;271:223-5.
32. Silva J, Batts DH, Fekety R, Plouffe JF, Rifkin GD, Baird L. Treatment of *Clostridium difficile* colitis and diarrhea with vancomycin. Am J Med 1981;71:815-821.
33. Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. J Antimicrob Chemother 1985;16:235-41.
34. USPDI Drug Information for the Health Care Professional. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA 1995;1:2755-2758.
35. Watanakunakorn C, Glotzbecker C. Enhancements of the effects of antistaphylococcal antibiotics by aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 1974;6:802.
36. Watanakunakorn C, Glotzbecker C. Synergism with aminoglycosides of penicillin, ampicillin and vancomycin against nonenterococcal group D Streptococci and viridans streptococci. J Med Microb 1977;10:133.
37. Wold JS, Turnipseed SA. Toxicology of vancomycin in laboratory animals. Rev Infect Dis 1981;3(Suppl):224.
38. Daljani A, Bisno A, Chung KJ et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1990;264:2919-2922.
39. Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP Monographie de produit. Pfizer Canada Inc. Date of révision : le 7 juin, 2018. Numéro de contrôle : 213061.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CHLORHYDRATE DE VANCOMYCINE POUR INJECTION USP

Vancomycine à 500 mg/fiole, 1 g/fiole, 5 g/fiole et à 10 g/fiole

Poudre lyophilisée stérile pour solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP?

La vancomycine est utilisée pour le traitement des infections touchant diverses parties du corps, notamment :

- le cœur,
- les os,
- les poumons,
- le sang,
- la peau et les muscles.

La vancomycine est généralement utilisée pour traiter les infections graves contre lesquelles d'autres médicaments peuvent être inefficaces.

Les antibiotiques comme Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP, sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Comment Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP agit-il?

Le chlorhydrate de vancomycine appartient à une classe de médicaments appelés antibiotiques glycopeptides. Il agit en empêchant certains types de bactéries de se multiplier.

Quels sont les ingrédients de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de vancomycine

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique

Sous quelles formes se présente Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP?

Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP est présenté sous forme de poudre stérile et offert en fioles. Chaque fiole contient :

- 500 mg de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine)
- 1 g de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine)
- 5 g de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine)
- 10 g de vancomycine (sous forme de chlorhydrate de vancomycine)

Ne prenez pas Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de vancomycine.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes de rein;
- avez des problèmes d'audition;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez.

Autres mises en garde à propos de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP : Pendant que vous prenez Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP

- **Personnes âgées :** Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP peut causer des dommages auditifs et rénaux (voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous). Ces effets secondaires peuvent être plus susceptibles de se produire chez les patients âgés. Durant votre traitement, votre professionnel de la santé peut vous demander de passer des analyses de sang, des tests de la fonction rénale et des tests d'audition.
- Si vous devez subir une chirurgie, y compris une chirurgie dentaire, informez votre professionnel de la santé que vous recevez de la vancomycine. La vancomycine peut modifier les effets d'autres médicaments utilisés pendant la chirurgie.
- Si vous avez une diarrhée sévère (selles très molles ou liquides), informez-en votre professionnel de la santé sans tarder. La diarrhée pourrait indiquer que vous souffrez d'une maladie intestinale grave (colite). Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents. Ne prenez aucun médicament contre la diarrhée sans d'abord en avoir discuté

avec votre professionnel de la santé (voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous).

- Arrêtez de prendre la vancomycine dès les premiers signes d'une éruption cutanée et appelez votre professionnel de la santé. Une éruption cutanée peut être le signe d'une réaction plus grave à la vancomycine (voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous).
- **Conduite automobile et utilisation de machines :** Ce médicament peut causer des étourdissements chez certaines personnes. Si tel est votre cas, vous devez vous abstenir de conduire, d'utiliser des machines ou d'exécuter toute autre tâche susceptible d'être dangereuse.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP :

- D'autres médicaments de la famille des antibiotiques tels que :
 - les antibiotiques aminoglycosides comme l'amikacine, la gentamicine, la kanamycine, la paromomycine, la tobramycine, etc.;
 - la céphaloridine (non commercialisée au Canada);
 - la polymixine B;
 - la colistine;
 - la viomycine (non commercialisée au Canada).
- Le cisplatine, un médicament utilisé pour traiter le cancer.
- Les médicaments administrés pendant la chirurgie pour détendre les muscles (les agents de blocage neuromusculaire).

Conservez toujours une liste de tous vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé lorsqu'on vous prescrit un nouveau médicament. Il est important que votre professionnel de la santé passe en revue tous les médicaments et suppléments que vous prenez avant de vous prescrire Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP.

Comment prendre Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP?

- Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP est habituellement injecté lentement dans une veine sur une période d'au moins 60 minutes. Vous pouvez le recevoir à l'hôpital ou dans une clinique.
- Dans certaines circonstances, Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP peut également être administré par voie orale pour traiter la colite (une inflammation de l'intestin causée par certaines bactéries) qui peut survenir après un traitement antibiotique.

Posologie habituelle :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Cette dose dépendra :
 - du problème de santé pour lequel vous recevez la vancomycine;
 - de votre poids et de votre âge;

- de l'état de fonctionnement de vos reins et d'autres facteurs.
- Votre professionnel de la santé vous donnera les directives posologiques concernant Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP (quantité de médicament à prendre, nombre de doses à prendre chaque jour, délai entre les prises et durée de la prise de ce médicament).
- Si vous avez la moindre question relativement aux directives posologiques reçues, posez-les à votre professionnel de la santé.

Surdose :

Votre professionnel de la santé a reçu la formation nécessaire pour reconnaître les symptômes d'une surdose et pour les traiter.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose du médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP?

Lorsque vous recevez Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Consultez la section « Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer... ».

Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si l'un de ces effets secondaires persiste ou devient inconfortable :

- Maux de tête
- Essoufflement
- Mal de Coeur
- Éruption cutanée
- Fatigue
- Vomissements
- Fièvre
- Diarrhée

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Fréquence inconnue			
Réactions qui peuvent survenir pendant la perfusion ou peu de temps après la fin de la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • frissons • démangeaisons ou irritations de la peau • rougeurs de la peau du cou et des épaules 		✓	
Réactions cutanées graves et pouvant mettre la vie en danger (Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique, réaction médicamenteuse/éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes généraux) : <ul style="list-style-type: none"> • douleur cutanée généralisée inexplicée • symptômes de type grippaux (fièvre, mal à la bouche ou à la gorge, toux, fatigue, yeux qui brûlent, etc.) • suivis d'une éruption cutanée progressive et douloureuse de couleur rouge ou pourpre et accompagnée de lésions de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux • desquamation (peau qui pèle) quelques jours après l'apparition de vésicules (ampoules) • enflure du visage ou des glandes du cou, des aisselles ou de l'aîne • jaunissement de la peau ou des yeux • urine foncée, selles de couleur pâle • nausées ou vomissements sévères; douleurs à l'estomac 			✓
Rare			
Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> • éruptions cutanées sévères, urticaire, démangeaisons • enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue • respiration sifflante • serrement de la poitrine ou de la gorge • difficulté à respirer ou à parler 			✓
Problèmes rénaux : <ul style="list-style-type: none"> • difficulté à uriner • changement dans le volume d'urine évacué • douleur au moment d'uriner, présence de sang dans les urines • fatigue, nausées, vomissements • enflure des mains et des pieds 			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Problèmes auditifs : <ul style="list-style-type: none"> • étourdissements, problèmes d'équilibre • vertiges (sensation de rotation) • bourdonnements ou tintements dans les oreilles (peut être un signe avant-coureur de perte auditive) • modification de l'ouïe • perte d'audition temporaire ou permanente 			✓
Problèmes sanguins (neutropénie, agranulocytose) (détectés habituellement lorsque le médecin demande des analyses) <ul style="list-style-type: none"> • plus grande probabilité de présenter une infection, des maux de gorge, de la fièvre, des frissons et d'autres signes d'infection 			✓
Infection intestinale (colite à <i>Clostridium difficile</i>) : Peut survenir 2 mois ou plus après votre traitement <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée qui persiste (liquide ou contenant du sang) accompagnée ou non de : <ul style="list-style-type: none"> ○ fièvre ○ crampes d'estomac 			✓
Vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre • maux de tête • fatigue • perte de poids • douleurs et malaises généraux • sueurs nocturnes • éruption cutanée • problèmes nerveux, comme des engourdissements et de la faiblesse 		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur 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.

Conservation

- Il faut conserver la poudre Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP à une température comprise entre 15°C et 25°C.
- Les solutions reconstituées et les préparations pour perfusion soumises à une nouvelle dilution doivent être utilisées dans les 24 heures, si elles sont gardées à la température ambiante, ou dans les 72 heures, si elles sont gardées au réfrigérateur (5 °C).
- La plupart du temps, Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP est administré dans un hôpital.
- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Chlorhydrate de vancomycine pour injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant à www.sterimaxinc.com ou encore, en composant le 1-800-881-3550.

Le présent feuillet a été rédigé par :

SteriMax Inc.
Oakville, Ontario
L6H 6R4

Dernière révision : le 05 novembre 2018