

# Table of Contents

Pristine PM - french.....	1
CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE.....	2
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	10

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP**

Poudre lyophilisée

500 mg/fiole, 1 g/fiole et 5 g/fiole

**STÉRILE**

Antibiotique

**Auro Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, ON, L4L 8K8  
CANADA

Date de préparation :  
Le 21 juin 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 206963

## Pr Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP

Poudre lyophilisée

500 mg/fiole, 1 g/fiole et 5 g/fiole

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

### ACTIONS

L'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire a été démontrée par des études *in vitro* comme étant responsable de l'action bactéricide de la vancomycine contre plusieurs bactéries Gram-positives. Il est également prouvé que la synthèse de l'ARN est inhibée sélectivement et que la perméabilité de la membrane cellulaire est altérée par la vancomycine.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le chlorhydrate de vancomycine pour injection USP est indiqué pour le traitement des infections à staphylocoques graves, voire mortelles, chez les patients qui ne peuvent recevoir ou qui n'ont pas démontré de sensibilité aux pénicillines ou aux céphalosporines ou qui sont atteints d'infections à staphylocoques résistants à d'autres antibiotiques incluant la méthicilline.

La vancomycine seule a été utilisée avec succès dans le traitement de l'endocardite staphylococcique.

L'efficacité de la vancomycine a également été documentée dans d'autres infections dues à des staphylocoques, telles que des ostéomyélites, des pneumonies, des septicémies et des infections des tissus mous. Les antibiotiques sont utilisés comme compléments à des mesures chirurgicales appropriées lorsque les infections à staphylocoques sont localisées et purulentes.

Bien qu'aucun essai contrôlé sur l'efficacité clinique n'ait été mené, la vancomycine par voie intraveineuse a été suggérée par l'*American Heart Association* et l'*American Dental Association* en tant que traitement prophylactique pour l'endocardite bactérienne chez les patients allergiques à la pénicilline atteints d'une maladie cardiaque valvulaire congénitale et/ou rhumatismale ou autrement acquise lorsqu'ils subissent des interventions dentaires ou des interventions chirurgicales du tractus respiratoire supérieur (remarque : le médecin ou le dentiste doit lire la totalité de la déclaration commune de l'*American Heart Association* et de l'*American Dental Association* lors de la sélection des antibiotiques pour la prévention de l'endocardite bactérienne).

La vancomycine doit être utilisée par voie orale pour le traitement des entérocolites staphylococciques et des colites pseudomembraneuses associées aux antibiotiques causées par le *Clostridium difficile*. L'administration parentérale de vancomycine n'est pas efficace pour ces indications; la vancomycine doit par conséquent être donnée **ORALEMENT**. La vancomycine

n'est pas efficace par voie orale pour le traitement d'autres types d'infections (**remarque : Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP n'est pas disponible pour une administration par voie orale**).

Des spécimens pour cultures bactériologiques doivent être obtenus afin d'isoler et d'identifier les agents pathogènes causals et de déterminer leur sensibilité à la vancomycine.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Le chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à cet antibiotique.

## **MISES EN GARDE**

Une hypotension exagérée pouvant comprendre un choc et rarement un arrêt cardiaque, peut résulter d'une administration en bolus rapide (p.ex., pendant plusieurs minutes) de chlorhydrate de vancomycine.

Des concentrations sériques toxiques peuvent être atteintes lorsque le chlorhydrate de vancomycine est administré par voie intraveineuse. La vancomycine est excrétée assez rapidement par le rein et les concentrations sanguines augmentent de façon marquée avec la baisse de la clairance rénale. Le risque de toxicité apparaît nettement augmenté par des concentrations sanguines élevées ou un traitement prolongé au cours d'une thérapie par voie parentérale. La vancomycine est mal absorbée par voie orale. Les concentrations sériques toxiques ne sont par conséquent pas atteintes après une administration par voie orale.

Une ototoxicité s'est produite lorsque les concentrations sériques ont dépassé 80 mcg/ml. L'acouphène peut précéder la surdité et les personnes âgées sont plus susceptibles de subir des dommages auditifs. La surdité peut être progressive malgré l'arrêt du traitement, comme l'expérience avec d'autres antibiotiques le suggère.

Une surveillance attentive est nécessaire lors de l'utilisation concomitante et séquentielle d'autres agents neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, notamment les aminosides, la céphaloridine, la polymyxine B, la colistine, la viomycine, la paromycine, la cisplatine et les agents de blocage neuromusculaire.

Un effet additif peut se produire si de la vancomycine est administrée par les voies parentérale et orale de façon concomitante; cela devrait être considéré lors du calcul de la dose totale administrée. Les concentrations de vancomycine dans le sérum devraient être contrôlées dans ces circonstances.

## PRÉCAUTIONS

Le chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP doit être administré dans une solution diluée sur une période d'au moins 60 minutes pour éviter les réactions liées à une perfusion rapide. Un arrêt rapide de ces réactions a généralement lieu lorsque la perfusion est arrêtée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS SECONDAIRES).

Le chlorhydrate de vancomycine doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale, en raison de son ototoxicité et de sa néphrotoxicité. La dose et/ou les intervalles de dose doivent être ajustés avec soin et les concentrations sanguines suivies s'il est nécessaire d'utiliser la vancomycine par voie parentérale chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La vancomycine doit être évitée chez les patients présentant déjà une perte auditive (si c'est possible). Si elle est utilisée chez ces patients, la dose de vancomycine devrait être surveillée par détermination périodique des concentrations du médicament dans le sang. Des tests en série de la fonction auditive et des concentrations sanguines de la vancomycine doivent être effectués chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Des études hématologiques périodiques ainsi que des analyses d'urine et des fonctions hépatique et rénale doivent être effectuées chez tous les patients recevant de la vancomycine.

La prolifération d'organismes non sensibles peut être un résultat de l'utilisation de la vancomycine. Des mesures appropriées devraient être prises si de nouvelles infections dues à des bactéries ou à des champignons apparaissent pendant le traitement avec ce produit. Ces mesures devraient inclure le retrait de la vancomycine.

Dans de rares cas, il y a eu des rapports de *colites pseudomembraneuses* causées par le *Clostridium difficile* s'étant développé chez des patients qui recevaient de la vancomycine par voie intraveineuse.

### **LA VANCOMYCINE NE DEVRAIT JAMAIS ÊTRE DONNÉE PAR INJECTION**

**INTRAMUSCULAIRE.** La vancomycine est un irritant pour les tissus et elle provoque une fièvre d'origine médicamenteuse, de la douleur et une nécrose possible si injectée par voie intramusculaire. Elle doit par conséquent être administrée par voie intraveineuse. De la douleur et une thrombophlébite se produisent et sont parfois sévères chez de nombreux patients recevant de la vancomycine. La fréquence et la gravité de la thrombophlébite peuvent être minimisées en administrant le médicament dans un volume d'au moins 200 mL de glucose ou de solution saline et en faisant la rotation des sites d'injection.

Il a été rapporté que la fréquence des événements liés à la perfusion (comme l'hypotension, les bouffées vasomotrices, l'érythème, l'urticaire et le prurit) augmentait avec l'administration concomitante d'agents anesthésiques. L'administration de chlorhydrate de vancomycine lors d'une perfusion de 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie peut minimiser les événements liés à la perfusion.

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de vancomycine par les voies d'administration intrathécales (intralombaire ou intraventriculaire) n'ont pas été évaluées.

Certains patients atteints de troubles inflammatoires de la muqueuse intestinale peuvent présenter une absorption systémique de la vancomycine par voie orale et peuvent donc être à risque de développer des effets indésirables associés à l'administration parentérale de la vancomycine. Ce risque est accru en présence d'insuffisance rénale. La clairance systémique totale et rénale de la vancomycine est réduite chez les personnes âgées.

Une surveillance en série de la fonction rénale doit être effectuée lorsque des patients présentant une dysfonction rénale sous-jacente ou suivant un traitement concomitant avec un aminoside sont traités.

### **Utilisation pendant la grossesse**

La vancomycine ne doit être administrée pendant la grossesse que si elle est clairement nécessaire. Des concentrations de vancomycine de 13,2 et 16,7 mcg/mL ont été mesurées dans le sang de cordon de 2 des 10 femmes enceintes traitées avec de la vancomycine lors d'une étude clinique contrôlée sur les infections staphylococciques graves compliquant l'abus de drogues par voie intraveineuse. On ne sait pas si la vancomycine provoque des lésions fœtales étant donné que le nombre de patientes traitées dans cette étude était bas et que la vancomycine n'était administrée que durant les deuxième et troisième trimestres.

### **Mères qui allaitent**

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel. La prudence devrait être exercée si de la vancomycine est administrée à une mère qui allaite. Le potentiel d'effets indésirables exige la prise d'une décision quant à l'arrêt de l'allaitement de l'enfant ou de l'administration de la vancomycine en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère qui allaite.

### **Pédiatrie**

Il peut être souhaitable de confirmer les concentrations sériques de vancomycine souhaitées chez les nouveau-nés prématurés et chez les jeunes enfants.

L'administration concomitante d'agents anesthésiques et de vancomycine a été associée à un érythème et à des bouffées vasomotrices analogues à celles que provoque l'histamine chez les enfants.

### **Gériatrie**

La posologie de la vancomycine doit être ajustée chez les patients âgés. La diminution naturelle du taux de filtration glomérulaire associée à une augmentation de l'âge peut conduire à des concentrations élevées de vancomycine dans le sérum si les doses ne sont pas ajustées.

### **Patients brûlés**

Il a été rapporté que les patients brûlés auraient des taux de clairance corporelle totale plus élevés pour la vancomycine et peuvent par conséquent nécessiter des doses plus fréquentes et plus élevées. L'individualisation de la posologie et une surveillance étroite des patients brûlés traités avec de la vancomycine peuvent être justifiées.

## **EFFETS SECONDAIRES**

### **Événements liés à la perfusion**

Les événements associés à l'administration de chlorhydrate de vancomycine sont des nausées, des frissons, de la fièvre, une respiration sifflante, de la dyspnée, un prurit, de l'urticaire et des éruptions cutanées maculaires. Une éosinophilie et des réactions anaphylactoïdes peuvent également se produire. Un type de douleur pulsative dans les muscles du dos et du cou a été décrit et peut généralement être minimisé ou évité en ralentissant l'administration (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il y a eu des rapports d'hypotension; celle-ci est plus susceptible de se produire avec une administration rapide. Une rougeur de la peau au niveau du cou et de l'épaule avec une éruption cutanée transitoire fine incluant de l'urticaire (« cou rouge ») a également été observée lors de l'administration rapide. Ces réactions peuvent persister pendant plusieurs heures mais disparaissent généralement dans les 20 à 30 minutes.

### **Néphrotoxicité**

Une insuffisance rénale a parfois été signalée chez les patients traités avec de la vancomycine et s'est principalement manifestée par une augmentation de la créatinine sérique ou de l'azote uréique sanguin, en particulier chez les patients recevant de fortes doses. La plupart de ces cas ont eu lieu chez des patients atteints d'une dysfonction rénale préexistante ou qui ont reçu des aminosides de façon concomitante. L'azotémie s'est résolue chez la plupart des patients lors de l'arrêt de la prise de vancomycine. De rares cas de néphrite interstitielle ont été rapportés chez des patients traités par la vancomycine.

### **Ototoxicité**

Des pertes auditives associées à la vancomycine ont été rapportées par environ deux douzaines de patients. Les patients présentaient également un dysfonctionnement rénal ou une perte auditive préexistante ou encore prenaient un traitement à base d'un médicament ototoxique de façon concomitante dans la plupart des cas. Des rapports de vertiges, d'étourdissements et d'acouphènes ont rarement été faits.

### **Hématopoiétique**

Le développement d'une neutropénie réversible qui débutait généralement une semaine ou plus après le début du traitement par la vancomycine ou après une dose totale de plus de 25 g a été rapporté, incluant quelque 24 « cas spontanés » provenant de rapports publiés et d'autres sources. La neutropénie semble être rapidement réversible lors de l'arrêt de la prise de vancomycine. Des cas de thrombocytopénie ont rarement été rapportés. Une agranulocytose réversible (numération des granulocytes inférieure à 5 000/mm<sup>3</sup>) a rarement été rapportée.

### **Phlébite**

Une inflammation au niveau du site d'injection a été rapportée.

### **Divers**

Des cas de fièvre d'origine médicamenteuse, de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de rares cas de vascularite ont été associés à l'administration de vancomycine.

### **Déclaration des effets indésirables soupçonnés**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- 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 l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

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

### **SURDOSE**

Communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée.

On a rapporté qu'une hémofiltration et une hémoperfusion avec des résines polysulfone augmentaient la clairance de la vancomycine. Un traitement symptomatique est indiqué étant donné qu'aucun antidote spécifique n'est connu. Aucune quantité importante de vancomycine n'est éliminée par la dialyse.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Chaque dose doit être administrée à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 10 mg/min ou pendant une période d'au moins 60 minutes.**

#### **Posologie intraveineuse**

##### **Adultes :**

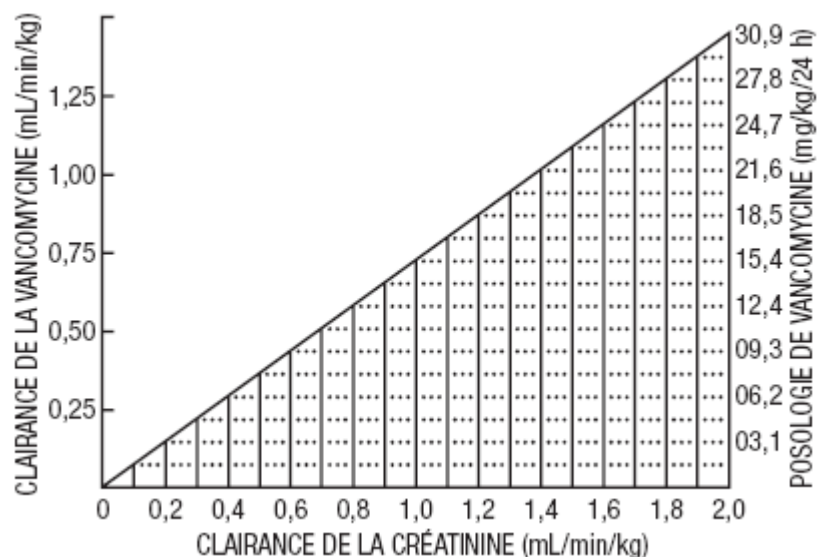
La dose habituelle est de 500 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou de 1 g toutes les 12 heures. D'autres facteurs liés au patient, tels que l'âge ou l'obésité, peuvent exiger des modifications de la dose quotidienne habituelle par voie intraveineuse.

##### **Adultes dont la fonction rénale est compromise :**

Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale pour éviter les concentrations sériques toxiques. Les concentrations sériques doivent être contrôlées régulièrement puisqu'une accumulation chez ces patients a été signalée après quelques semaines de traitement.

Le calcul de la dose peut être fait en utilisant le nomogramme suivant chez la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale ou chez les patients âgés si la valeur de la clairance de la créatinine est connue :





(Moellering et coll. 1981)

Le nomogramme n'est pas valide pour les patients anéphriques fonctionnels sous dialyse. Une dose de charge de 15 mg/kg de poids corporel doit être donnée afin d'atteindre rapidement des concentrations sériques thérapeutiques chez ces patients. La dose nécessaire pour maintenir la stabilité des concentrations sériques est de 1,9 mg/kg/24 h.

Lorsque seule la créatinine sérique est disponible, la conversion de cette valeur en clairance estimée de la créatinine peut être accomplie en utilisant la formule suivante basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient.

L'état d'équilibre de la fonction rénale est représenté par la concentration de créatinine sérique.

Hommes : 
$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique}}$$

Femmes :  $0,85 \times \text{la valeur ci-dessus}$

**Nouveau-nés, nourrissons et enfants :**

Le schéma posologique qui suit a été utilisé. Les perfusions peuvent être divisées et intégrées dans les besoins en fluide de l'enfant pour 24 heures et doivent être perfusées pendant 60 minutes.

Nourrissons et nouveau-nés : Il est suggéré qu'une dose initiale de 15 mg/kg soit administrée, puis suivie par 10 mg/kg toutes les douze heures pour les nouveau-nés durant la première semaine de vie, et toutes les huit heures par la suite jusqu'à l'âge de un mois. Chaque dose doit être administrée sur une période de 60 minutes. Une surveillance étroite des concentrations sériques de vancomycine peut être nécessaire chez ces patients.

Enfants : La posologie habituelle de la vancomycine pour la perfusion IV (intraveineuse) est de 10 mg/kg toutes les six heures.

La majorité des patients atteints d'infections causées par des organismes sensibles à cet antibiotique démontrent une réponse thérapeutique dans les 48 à 72 heures. La durée totale du traitement est déterminée par le type et la sévérité de l'infection et la réponse clinique du patient. Une thérapie de trois semaines ou plus est recommandée dans les cas d'endocardites staphylococciques.

### **Dose orale**

**La vancomycine, lorsqu'elle est administrée par voie orale, doit être utilisée uniquement pour le traitement de l'entérocolite staphylococcique et/ou de la colite pseudomembraneuse associée au *Clostridium difficile* toxigène (Remarque : Le chlorhydrate de vancomycine pour injection USP n'est pas disponible pour une administration par voie orale).**

### **Adultes**

La dose quotidienne habituelle pour les colites associées aux antibiotiques et/ou les entérocolites staphylococciques est de 125 à 500 mg par voie orale toutes les 6 à 8 heures pendant 7 à 10 jours (**Remarque : Le chlorhydrate de vancomycine pour injection USP n'est pas disponible pour une administration orale**).

### **Enfants**

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

## **Administration**

### **Perfusion intraveineuse intermittente**

Il est nécessaire de DILUER DAVANTAGE la solution reconstituée avec 100 à 200 mL de solution saline normale ou de dextrose à 5 % (dextrose 5 % dans de l'eau stérile pour injection). La perfusion doit s'administrer sur une période d'au moins 60 minutes. Voir la section Reconstitution pour des instructions.

### **Perfusion intraveineuse continue**

Ce n'est que lorsqu'une perfusion intermittente n'est pas pratique qu'une perfusion intraveineuse continue devrait être utilisée. Une concentration maximale de 10 mg/mL est recommandée. Une perfusion de 10 mg/min ou moins est associée à moins d'effets indésirables liés à la perfusion.

### **Administration orale**

Le patient est autorisé à boire l'antibiotique si le contenu de la fiole IV (500 mg) est dilué dans 30 ml d'eau; la solution peut aussi être administrée par une sonde nasogastrique.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** Chlorhydrate de vancomycine

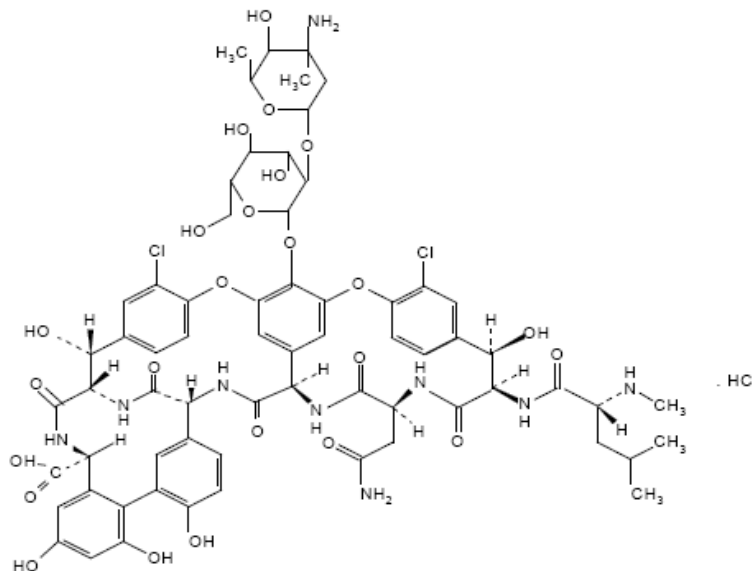
### Nom chimique :

monochlorhydrate de (Sa)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[[2-0-(3-Amino-2,3,6-tridéoxy- 3-C-méthyl- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-bêta-D-glucopyranosyl]oxy]-3-(carbamoylméthyl)- 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)valeramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:28,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-13,16:31,35-diméthéno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazacyclo-hexadécino[4,5- m][10,2,16]-benzoxadiazacyclotétracosine-26-carboxyliacide

OU

monochlorhydrate de [3S-[3R\*, 6S\*(S\*), 7S\*, 22S\*, 23R\*, 26R\*, 36S\*, 38aS\*]]-3-(2-Amino-2-oxoéthyl)-44- [[2-O-(3-amino-2,3,6-tridéoxy-3-C-méthyl- $\alpha$ -L-lyxohexopyranosyl)-D-glucopyranosyl]-oxy]-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-[[4-méthyl-2-(méthylamino)-1-oxopentyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-13,16:31,35-diméthéno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino[4,5-m][10,2,16]-benzoxadiazacyclotétracosine-26- carboxyliacide monohydrochloride.

### Structure :



**Formule moléculaire :**  $C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}\cdot HCl$

**Poids moléculaire :** 1485,71 g/mol

**Description :**

Le chlorhydrate de vancomycine est une poudre hygroscopique blanche à blanc cassé. Elle est aisément soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme. Elle forme une solution claire et incolore avec un pH de 2,5 à 4,5 une fois reconstitué avec de l'eau.

**COMPOSITION**

Chaque fiole contient une quantité de chlorhydrate de vancomycine équivalente à 500 mg, 1 g et 5 g de vancomycine base.

**RECOMMANDATIONS POUR LA STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE**

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C. Éviter le gel and garder à l'abri de la lumière.

**RECONSTITUTION**

**Fiole de 500 mg :** L'addition de 10 mL d'eau stérile pour injection donne une solution reconstituée qui contient une concentration de vancomycine approximative moyenne de 50 mg/mL.

**Fiole de 1 g :** L'addition de 20 mL d'eau stérile pour injection donne une solution reconstituée qui contient une concentration de vancomycine approximative moyenne de 50 mg/mL.

**Fiole de 5 g :** L'addition de 100 mL d'eau stérile pour injection donne une solution reconstituée qui contient une concentration de vancomycine approximative moyenne de 50 mg/mL.

**Remarque : UNE DILUTION SUPPLÉMENTAIRE EST REQUISE.**

**Pour perfusion intraveineuse intermittente**

**Fiole de 500 mg :** Une dilution de la solution reconstituée avec au moins 100 mL de chlorure de sodium pour injection 0,9 % ou de dextrose 5 % dans de l'eau stérile pour injection est requise.

**Fiole de 1 g :** Une dilution de la solution reconstituée avec au moins 200 mL de chlorure de sodium pour injection 0,9 % ou de dextrose 5 % dans de l'eau stérile pour injection est requise.

**Fiole de 5 g :** Une dilution supplémentaire de la solution reconstituée est requise. La fiole de 5 g est une fiole format de pharmacie en vrac destinée à l'usage des pharmacies uniquement.

## **Pour perfusion intraveineuse continue**

**Le contenu de la fiole est d'abord reconstitué en ajoutant de l'eau stérile pour injection comme suit :**

**Fiole de 500 mg :** Ajouter 10 mL d'eau stérile pour injection.

**Fiole de 1 g :** Ajouter 20 mL d'eau stérile pour injection.

La solution reconstituée est ensuite ajoutée à l'une des solutions pour injection IV suivantes :

Dextrose à 5 % pour injection

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour leur clarté ou la présence de matières particulaires, d'un précipité, d'une décoloration et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions montrant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

Fioles à usage unique. Jeter toute partie inutilisée.

### **Fiole format de pharmacie**

**L'utilisation de fioles format de pharmacie est limitée aux hôpitaux dotés d'un programme de mélange des solutions pour injection intraveineuse reconnu.**

**Directives pour la distribution à partir d'une fiole format de pharmacie (n'est pas destinée à la perfusion directe) :**

Les fioles format de pharmacie sont des fioles à usage unique pour usage en pharmacie uniquement. Les fioles de 5 g sont munies d'une étiquette particulière permettant de les suspendre dans une hotte à flux laminaire. L'entrée dans la fiole doit être faite avec un dispositif de distribution stérile et le contenu distribué en aliquotes en utilisant une technique aseptique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'utilisation d'une seringue ou d'une aiguille n'est pas recommandée, car elle peut provoquer des fuites. **Toute portion inutilisée de la solution mère reconstituée doit être jetée dans les 8 heures après l'entrée initiale.**

## **STABILITÉ DES SOLUTIONS**

### **Entreposage**

Si elles sont conservées à température ambiante, les solutions reconstituées et les mélanges pour perfusion dilués doivent être utilisés dans les 24 heures. Ce délai peut toutefois être prolongé jusqu'à 72 heures en cas de conservation au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

### **Incompatibilité**

Voici quelques-unes des substances spécifiques qui sont jugées incompatibles : aminophylline, amobarbital sodique, succinate sodique de chloramphénicol, chlorothiazide sodique, phosphate sodique de dexaméthasone, méthicilline sodique, complexe vitaminique B avec vitamine C, héparine sodique, pénicilline G potassique, phénobarbital sodique, phénytoïne sodique, sécobarbital de sodium, bicarbonate de soude et warfarine sodique.

### **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Le chlorhydrate de vancomycine pour injection USP est disponible sous forme de poudre lyophilisée stérile comme suit :

Fioles de 10 ml à dose unique contenant une quantité de chlorhydrate de vancomycine équivalente à 500 mg de vancomycine base. Fioles avec flip-top emballées par boîtes de 10.

Fioles de 20 ml à dose unique contenant une quantité de chlorhydrate de vancomycine équivalente à 1 g de vancomycine base. Fioles avec flip-top emballées par boîtes de 10.

Fioles format de pharmacie :

Fioles de 100 ml à usage unique contenant une quantité de chlorhydrate de vancomycine équivalente à 5 g de vancomycine base. Fioles avec flip-top emballées individuellement.

<b>Forme posologique</b>	<b>Poudre pour solution</b>
<b>Concentrations</b>	<b>500 mg/fiole, 1 g/fiole et 5 g/fiole</b>
<b>Description</b>	<b>Avant la reconstitution :</b> poudre ou pain lyophilisé blanc cassé à ocre clair dans une fiole de verre transparent. <b>Après la reconstitution :</b> solution limpide, incolore à ocre clair.
<b>Composition</b>	Eau pour injection et azote
<b>Conditionnement</b>	<b>500 mg/fiole :</b> 10 fioles par boîte <b>1 g/fiole :</b> 10 fioles par boîte <b>5 g/fiole :</b> <b>Fiole format de pharmacie :</b> 1 fiole par boîte

### **MICROBIOLOGIE**

Le chlorhydrate de vancomycine n'a pas démontré de résistance croisée avec d'autres classes d'antibiotiques. Une résistance induite en laboratoire, lente et progressive, a été signalée. Ni les changements de pH ni la présence de sérum ne modifient de manière significative l'activité de la vancomycine. La plupart des souches d'organismes suivantes sont sensibles à la vancomycine *in vitro* et lors des infections cliniques :

*Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline hétérogènes)

*Clostridium difficile*  
*Staphylococcus epidermidis* (y compris les souches résistantes à la méthicilline hétérogènes)  
*Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches à résistances multiples)  
*Streptococcus pyogenes* (bêta-hémolytique du groupe A)  
*Streptococcus agalactiae* (bêta-hémolytique du groupe B)  
*Streptococcus bovis*  
*Streptocoque alpha-hémolytique* (du groupe *viridans*)  
*Entérocoque* (comme le *Staphylococcus faecalis*)  
*Bacillus sp.*  
*Listeria monocytogenes*  
*Lactobacillus sp.*  
*Neisseria sp.*  
*Diphthéroïdes*  
*Actinomyces sp.*

Remarque : *In vitro*, de nombreuses souches de *streptocoques*, *staphylocoques*, *Clostridium difficile* et d'autres bactéries Gram-positives sont sensibles à des concentrations allant de 0,5 à 5 mcg/ml. Une faible proportion des souches de *Staphylococcus aureus* nécessitent une concentration de 10 à 20 mcg/ml pour être inhibées alors que les staphylocoques sont généralement sensibles à moins de 5 mcg/ml de chlorhydrate de vancomycine. Une résistance à la vancomycine cliniquement significative *in vivo* et *in vitro* a été rapportée chez des staphylocoques à coagulase négative identifiés comme des *Staphylococcus hemolyticus*.

Des entérocoques de diverses espèces résistantes à la vancomycine et aux antibiotiques glycopeptides connexes ont été isolés chez des patients hospitalisés en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Un transfert de la résistance aux *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* et aux *Streptococcus sanguis* a également été documenté.

*In vitro*, la vancomycine est inefficace contre les bacilles Gram-négatifs, les mycobactéries ou les champignons.

**Tableau 1** *Activité in vitro* de la vancomycine

Organisme	Nombre de souches	Étendue de la CMI (mcg/ml)	Médiane
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 343 835	*≤ 1,0 0,25 à 1,0 0,8 à 6,25	- - -
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline)	241 554	1,0 à 4,0 0,25 à 2,0 0,5 à 1,0	- - -
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29 488	0,1 à 6,25 *≤ 2,0	- -
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18	≤ 0,06 à 0,5	-
	-	0,3 à 1,0	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12	0,8 à 3,1	-

<i>Streptococcus viridans</i>	8 221	0,39 à 1,56 * $\leq 1,0$	0,78 -
<i>Streptococcus faecalis</i>	382	0,8 à > 100	3,1
<i>Clostridium perfringens</i>	43	0,4 à 1,6	0,8
<i>C. ramosum</i>	49	3,1 à 12,5	6,2
<i>Clostridium difficile</i>	1 478	< 0,4 à 3,1 1,0 à 4,0	- -

\* Donnée en référence comme CMI<sub>100</sub>.

### Méthodes utilisées pour les tests de sensibilité

Un disque de 30 mcg de vancomycine devrait produire une zone de plus de 11 mm lorsqu'il est mis en contact avec des organismes « sensibles » quand la méthode standardisée de tests de la sensibilité avec disque est utilisée. Une sensibilité intermédiaire est indiquée par une zone d'une taille de 10 à 11 mm et une résistance est indiquée par une zone d'une taille de 9 mm ou moins.

La sensibilité à la vancomycine est indiquée par une CMI  $\leq 5$  mcg/ml avec les méthodes de dilution sur gélose et de dilution en bouillon ICS de l'OMS.

### Méthodes de dosage

La méthode de diffusion en puits sur gélose de Bennett, qui permet de mesurer quantitativement des concentrations de vancomycine de 0,5 à 8 mcg/ml, peut être utilisée pour déterminer les concentrations de vancomycine sériques et tissulaires.

Deux méthodes de dosage par diffusion avec disque qui utilisent toutes deux le *Bacillus subtilis* comme organisme test sont disponibles pour la vancomycine. Le milieu antibiotique n° 5 est utilisé dans la première méthode, qui permet de mesurer des concentrations de vancomycine allant d'environ 5 à 40 mcg/ml. Les concentrations de vancomycine allant d'environ 0,8 à 25 mcg/ml peuvent être détectées par la seconde méthode, qui utilise une gélose sel minimal. Une méthode de dosage biologique fiable pour la vancomycine (à des concentrations allant de 0,78 à 50,0 mcg/ml) en présence de rifampicine ou d'aminosides est possible avec une modification de la dernière méthode de quantification. Une méthode de dosage immunologique par polarisation en fluorescence automatisée et une méthode radio-immunologique sont deux méthodes de dosage commerciales disponibles.

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie humaine

#### Adultes :

#### Administration intraveineuse

Plusieurs doses de 500 mg infusées pendant 30 minutes toutes les 6 heures ont donné des concentrations maximales allant de 41 à 57 mcg/ml. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales étaient de 64 mcg/ml immédiatement après la perfusion, de 12,5 mcg/ml après 6 heures et de 7 mcg/L 12 heures après la perfusion, après plusieurs perfusions IV de 1 g de vancomycine pendant 60 minutes chez des volontaires sains.



Une seule dose de 1 g en perfusion IV pendant une période de 30 minutes produit des concentrations de pointe de 85 mcg/ml après 2 heures, de 11 mcg/ml après 6 heures et de 5,1 mcg/ml après 12 heures. Une injection unique de 500 mg a entraîné des concentrations sériques moyennes de 51 mcg/ml avec des concentrations de 18,6 mcg/ml et de 5,8 mcg/ml après respectivement 6 et 12 heures. La demi-vie plasmatique varie de 3 et 8 heures avec une moyenne de 4,5 heures.

### Insuffisance rénale

Vingt-neuf patients anéphriques ont été perfusés avec 1 g de vancomycine dans 250 ml de solution aqueuse de dextrose à 5 % pendant 30 minutes. La concentration sérique était encore à 3,5 mcg/ml après 18 jours de dialyse intermittente à 3 jours d'intervalle. La demi-vie d'élimination est d'environ 7,5 jours.

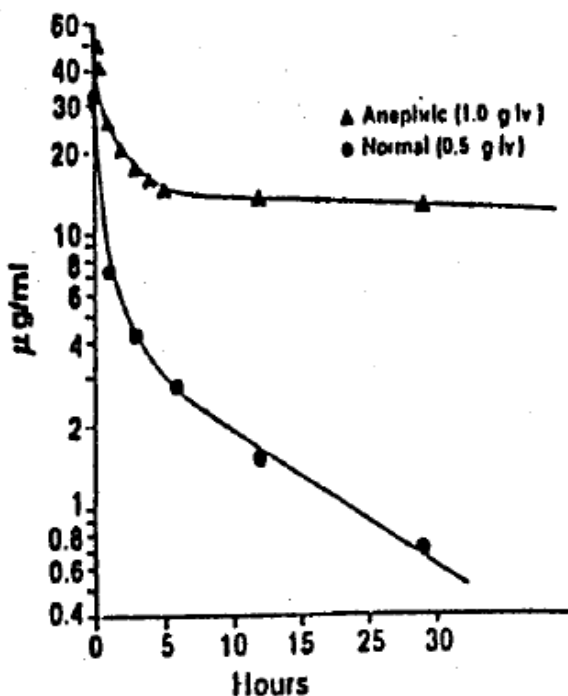


Figure 1 : Élimination de la vancomycine par les patients anéphriques et par les patients ayant une fonction rénale normale.

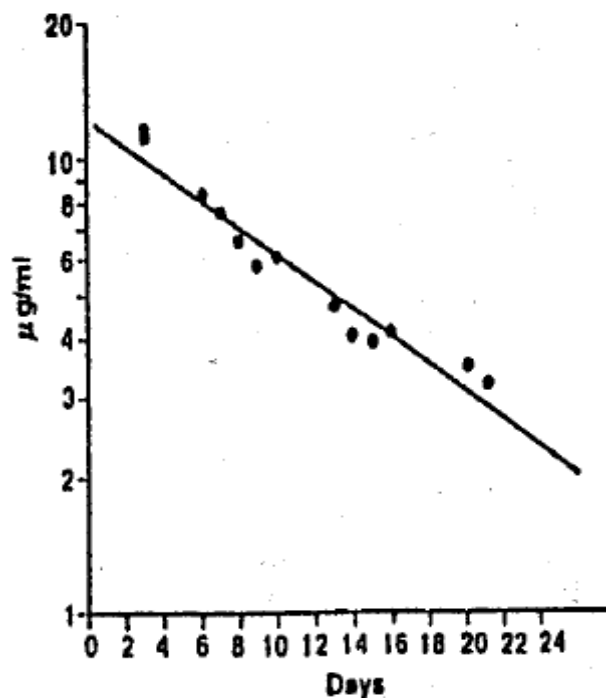


Figure 2 : Élimination de la vancomycine après une dose unique IV de 1 g par des patients anéphriques hémodialysés à trois jours d'intervalle.

**Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine chez les patients anéphriques et normaux tel qu'analysés par une distribution à deux compartiments**

Paramètre*								
Type de patient	Cp0 (mcg/μl)	K <sub>TP</sub> (jours-1)	K <sub>PT</sub> (jours-1)	K <sub>el</sub> (jours-1)	t <sub>1/2</sub> (λ) (jours)	Cl ml/min	V <sub>d</sub> litres	V <sub>c</sub> litres
Patients anéphriques	48,3	5,74	0,32	10,69	7,5	6,88	67,6	24,5
Normal (‡)	33,4	5,95	10,25	16,64	0,37	110	119,1	14,97

\*Cp0 = pic de concentration dans le sérum; K<sub>TP</sub> et K<sub>PT</sub> = constantes de vitesse d'ordre premier pour la distribution du médicament à partir des tissus vers le plasma et du plasma vers les tissus, respectivement; K<sub>el</sub> constante d'élimination; t<sub>1/2</sub> (λ) = demi-vie d'élimination; Cl = taux de clairance du médicament; V<sub>d</sub> = volume de distribution apparent; V<sub>c</sub> volume de distribution dans le compartiment central. Les valeurs données sont des moyennes.

‡ Ce groupe était composé de patients ayant une fonction rénale normale.

(Cunha et coll. 1981)

### Pénétration et distribution dans les tissus

#### **Système nerveux central**

La vancomycine ne se diffuse pas facilement à travers les méninges normales et dans le liquide céphalorachidien, mais elle pénètre dans le liquide céphalorachidien lorsque les méninges sont enflammées.

#### **Autres tissus et liquides**

Les concentrations de vancomycine dans la bile humaine, le liquide pleural, le liquide d'ascite, le liquide péricardique et le liquide synovial atteignent environ un tiers de la concentration sérique équivalente après l'administration de doses IV simples. Une concentration de 7,6 mcg/ml a été obtenue dans le kyste au cerveau d'un nourrisson suite à une perfusion IV de 40 mg/kg par jour pendant 4 jours.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë

**TABLEAU 3**

Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg) de la vancomycine chez divers animaux		
	Rat	Souris	Chien
Intraveineuse	319 ± 14	489 ± 41	229 ± 29
Intrapéritonéale	2 218 ± 240	1 734 ± 227	
Sous-cutanée		> 5 000	
Orale		> 5 000	

Les chiens sont morts plusieurs jours après l'administration du médicament, généralement d'une insuffisance rénale, tandis que les rats sont morts rapidement d'effets médiés par le SNC.

La vancomycine a entraîné une légère baisse dose-dépendante de la pression artérielle lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse dans une solution à 5 % et à un taux de 0,6 ml/minute chez des chiens. La pression artérielle a chuté de façon spectaculaire, jusqu'à 40 %, alors que les mêmes chiens ont reçu les mêmes doses à raison de 15 ml/minute. On ne sait pas à l'heure actuelle si la réponse est due à un effet direct sur les récepteurs de l'histamine ou à la possible libération d'histamine par les mastocytes.

### **Toxicité chronique**

La vancomycine a été administrée à des chiens à des doses quotidiennes de 12,5, 25 et 50 mg/kg pour une durée de 21 à 311 jours. Une atteinte rénale a été observée chez 4 des 22 chiens recevant 50 mg/kg/jour.

Une irritation au site d'injection a été le seul effet toxique résultant de l'administration IV quotidienne de 25 ou 50 mg/kg à des singes pendant 16 à 187 jours.

Aucun signe de toxicité systémique n'a été observé chez les chats recevant quotidiennement des doses IM (intramusculaires) de 25 et 50 mg/kg pendant 3 mois.

Neuf cobayes qui ont reçu 100 mg de vancomycine sous-cutanée n'ont pas développé de réactions d'anaphylaxie lorsque testés 25 jours plus tard avec une dose IV de 25 mg.

Ni une dose de vancomycine de 150 mg, ni une dose de tobramycine de 60 mg administrée seule à des rats n'ont produit de néphrotoxicité. Une toxicité rénale importante s'est cependant produite lors d'une administration concomitante.

Une ototoxicité n'a pas été produite dans un modèle de cobaye recevant 1 000 mg/kg de vancomycine et 40 mg/kg d'acide étacrynique de façon concomitante.

Aucun blocage neuromusculaire n'a été démontré chez les lapins traités avec de la vancomycine.

## RÉFÉRENCES

1. Anderson RC, Worth HM, Harris PN, Chen KK. Vancomycin, a new antibiotic. IV. Pharmacologic and toxicologic studies. *Antibiotics Annual 1956-1957*; 75-81.
2. Conrad DA, Scribner RK, Weber AH, Marks MI. *In vitro* activity of BMY - 28142 against pediatric pathogens, including isolates from cystic fibrosis sputum. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:58-63.
3. Cooper GL, Given DB, Eds. Vancomycin a comprehensive review of 30 years of clinical experience. Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana, pp 23-38, 69-79, 1986.
4. Cunha BA, Quintiliani R, Deglin JM, IZard MW, Nightingale CH. Pharmacokinetics of vancomycin in anuria. *Rev Infect Dis* 1981; 3:5269- 5272.
5. Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick V, Nightingale CH, Quintiliani R. Oral bacitracin vs vancomycin therapy for *clostridium difficile*-induced diarrhoea, *Arch Intern Med* 1986; 146:1101-1104.
6. Durack DT. Current practice in prevention of bacterial endocarditis. *Br Heart J* 1975; 37:478-481.
7. Ehrenkranz NJ, Cohen H, Romero A. The clinical evaluation of vancomycin in treatment of multiantibiotic refractory staphylococcal infections. II. The use of vancomycin after failure of bactericidal antibiotics. *Arch Intern Med* 1960; 106:158-167.
8. Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:138-141.
9. Furmaga KM. Vancomycin-associated adverse reactions. *Clin Trends Hosp Pharm* 1988; 2:9-11.
10. Geraci JE, Vancomycin *Mayo Clin Proc* 1977; 50:631-634.
11. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Wellman WE, Ross GT. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. *Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31:564-582.
12. Geraci JE, Nichols DR, Wellman WE. Vancomycin in serious staphylococcal infections. *Arch Intern Med* 1962; 109:53-61.

13. Goldstein EJC, Citron DM. Comparative in vitro activity of imipenem and 15 other antimicrobial agents against clinically important aerobic and anaerobic bacteria. *Clin Ther* 1988; 10:487-515.
14. Gump DW. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis*. 1981; 3:S289-S292.
15. Hawley HB, Gump DW. Vancomycin Therapy of bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 1973; 126:261-264.
16. Hook EW, Johnson WD. Vancomycin Therapy of bacterial endocarditis. *AM J Med* 1978; 65:411-415.
17. Kaplan EL, Anthony BF, Bisno A, Durack D, Houser H, Millard HD, Sanford J, Shulman ST, Stillerman M, Taranta A, Wenger N. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1977; 56:139A-143A.
18. Khan MY, Hall WH. Staphylococcal enterocolitis-treatment with oral vancomycin. *Ann Intern Med* 1966; 65:1-8.
19. Lorian J, ED. *Antibiotics in laboratory medicine*. Second Edition 1985. Williams and Wilkins, Baltimore, MD.
20. Luria DB, Kaminski T, Buchman J. Vancomycin in severe staphylococcal infections. *Arch Intern Med* 1961; 107:125-140.
21. Mandell GL, Lindsey E, Hook EW. Synergism of vancomycin and streptomycin for enterococci. *Amer J. Med Sciences* 1970; 259:346-349.
22. McHenry MC, Gavan TL. Vancomycin. *Pediatr Clin N Am* 1983; 30:31-47.
23. Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of vancomycin in normal subjects and in patients with reduced renal function. *Rev Infect Dis* 1981; 3:S230-S235.
24. Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94:343-346.
25. Muoghalu BU, Lattimer GL. Delayed red neck syndrome with generic vancomycin. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:173.
26. Newfield P, Roizen MF. Hazards of rapid administration of vancomycin. *Am Coll Physicians. Ann Intern Med* 1970; 91:581.

27. Riley HD. Vancomycin and novobiocin. *Med Clin N Am* 1970; 54:1277- 1289.
28. Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JE, Warbasse LH, Svennson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob. Ag. & Chemother* 1990; 34:792-795.
29. Sachdeva M, Hackbarth C, Stella FB, Chambers HF. Comparative activity of CGP 31608, nafcillin, cefamandole, imipenem, and vancomycin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1549-1552.
30. Schaad UB, McCracken GH, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr* 1980; 96:119-126.
31. Schwalbe RS, Ritz WJ, Venna PR, Barranco ER, Gilligan PH. Selection for vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus hemolyticus*. *J. Infect Dis.* 1990; 161:45-51.
32. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase negative staphylococci. *N. Engl. J. Med.* 1987; 927-931.
33. Shlaes DM, Binczewski B. Enterococcal resistance to vancomycin and related glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Micro Infect Dis.* 1990; 106-110.
34. Shlaes DM, Bouvet A, Shlaes JH, Devine C, Albeid S, Williamson R. Inducible, transferable resistance to vancomycin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Ag. & Chemother.* 1989; 33:198-203.
35. Shuttleworth R, Taylor M, Jones DM. Antimicrobial susceptibilities of *clostridium difficile*. *J Clin Pathol* 1980; 33:1002-1005.
36. Silva J, Batts DH, Plouffe JF, Rifkin GD, Baird J. Treatment of *clostridium difficile* colitis and diarrhoea with vancomycin. *Am J Med* 1981; 71:815-822.
37. Smith Sm, Eng RHK. Activity of ciprofloxacin against methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:688-691.
38. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S, Foldes M, Munro R. Vancomycin therapy for methicillinresistant *staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97:344-350.
39. Waisbren BA, Kleinerman L, Skemp J, Bratcher G. Comparative clinical effectiveness and toxicity of vancomycin, ristocetin, and kanamycin. *Arch Intern Med* 1960; 106:69-83.

40. Walker CA, Kopp B. Sensitive bioassay for vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 12:30-33.
41. Wallace JF, Smith RH, Petersdorf RG. Oral administration of vancomycin in the treatment of *staphylococcal enterocolitis*. *N Engl J Med*. 1965; 272:1014-1015.
42. Wise RI Summary. The vancomycin symposium: summary and comments. *Rev Infect Dis*. 1981; 3:S293-S300.
43. Wold JS, Turnipseed SA. Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Rev Infect Dis*. 1981; 3:S224-S229.
44. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Chin ATL, Stephenson JR, George RC. Two distinct forms of resistance among enterococci in the UK. *Lancet* 1990; 335:226.
45. AHFS Drug Information 1987. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, MD, USA. 1987; 328-330.
46. Compendium of Pharmaceuticals and Specialities 1988. 23rd Edition Canadian Pharmaceutical Association, Ottawa, Ontario. Canada. 1988; 978-979.
47. Product monograph, Vancocin\*, Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario, Canada. February 9, 1987.  
\*Registered Trademark
48. Pharmaceutical Partners of Canada Inc., Product Monograph, <sup>Pr</sup> VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE FOR INJECTION, USP, Control # 144773, March 7, 2011.
49. Monographie de produit, Sandoz Canada Inc., <sup>Pr</sup>CHLORHYDRATE DE VANCOMYCINE POUR INJECTION USP, N° de contrôle 182115, date de préparation : le 15 mai 2015.