

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Prpms-VANCOMYCIN

Capsules de chlorhydrate de vancomycine

Capsules, 125 mg et 250 mg, Orale

USP

Antibiotique

Pharmascience Inc.
6111 ave. Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale :
10 juillet 2023

Date de révision :
10 septembre 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 285342

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

N/A	
-----	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.4 Interactions médicament-médicament	11

9.5	Interactions médicament-aliment	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1	Mode d'action	12
10.3	Pharmacocinétique.....	13
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	14
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		15
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	15
15	MICROBIOLOGIE.....	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	18
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	19
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-VANCOMYCIN (capsules de chlorhydrate de vancomycine) est indiqué pour :

- Le traitement des infections causées par certaines souches de micro-organismes sensibles, responsables des maladies et troubles spécifiques suivantes :
 - Entérocolite staphylococcique, et
 - Colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques causée par *Clostridium difficile*

L'administration parentérale de vancomycine n'est pas efficace dans les affections indiquées ; par conséquent, pms-VANCOMYCIN doit être administré par voie orale.

pms-VANCOMYCIN n'est pas efficace par voie orale pour le traitement d'autres types d'infection.

1.1 Enfants

Enfants (nouveau-nés prématurés et jeunes nourrissons): Les données probantes issues d'études cliniques et de l'expérience suggèrent que son innocuité est variable quand le produit est utilisé chez les prématurés, nouveau-nés et nourrissons; une brève discussion est disponible à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Afin de limiter le développement de bactéries résistantes au médicament et de conserver l'efficacité de pms-VANCOMYCIN et d'autres médicaments antibactériens, pms-VANCOMYCIN ne doit être utilisé que pour traiter des infections prouvées ou fortement suspectées d'être provoquées par des bactéries sensibles. Lorsqu'une culture et des renseignements sur la sensibilité de la bactérie sont disponibles, ils doivent être pris en compte dans le choix du traitement antibactérien ou en cas de modification de ce dernier. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les caractéristiques de sensibilité peuvent contribuer à un choix empirique du traitement. Considérant que certaines souches sont résistantes à la vancomycine, des échantillons appropriés doivent être obtenus dans la mesure du possible avant le traitement antibactérien afin d'identifier le(s) micro-organismes(s) responsable(s) et de déterminer sa/leur sensibilité à la vancomycine.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes issues d'études cliniques et de l'expérience suggèrent que son innocuité est variable quand le produit est utilisé dans la population gériatrique ; une brève discussion est disponible à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

- pms-VANCOMYCIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate de vancomycine ou à tout ingrédient de sa formulation, ou à l'un des composants du contenant. Pour la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Un effet additif est constaté si la vancomycine est administrée en même temps par voie parentérale et par voie orale. Cela doit être pris en compte pour le calcul de la dose totale. Dans un tel cas, les concentrations sériques de l'antibiotique doivent être contrôlées.
- Les capsules de pms-VANCOMYCIN sont préparées avec une matrice gélatineuse qui empêche leur administration par sonde nasogastrique; si cette voie d'administration est envisagée, la présentation intraveineuse devrait être utilisée.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes :

La dose quotidienne habituelle pour la colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques due à *C. difficile* et pour l'entérocolite staphylococcique est de 125 à 500 mg administrés par voie orale toutes les 6 à 8 heures, pendant 7 à 10 jours.

Enfants :

La dose quotidienne habituelle est d'environ 40 mg/kg en 3 ou 4 prises égales par voie orale, pendant 7 à 10 jours. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 2 g.

4.4 Administration

Administration par voie orale.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, la dose oubliée doit être sautée et l'horaire régulier des prises sera repris. Ne prenez pas une dose double.

5 SURDOSAGE

Du charbon activé peut-être administré pour contribuer à l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures symptomatiques générales sont recommandées.

Hormis le traitement symptomatique général, aucun antidote spécifique n'est connu. La dialyse n'élimine pas une quantité significative de vancomycine. L'hémofiltration et l'hémo perfusion avec une résine polysulfone amélioreraient la clairance de la vancomycine.

Dans la gestion du surdosage, envisager la possibilité de surdosages de multiples drogues, des interactions entre médicaments/drogues, et une cinétique médicamenteuse inhabituelle chez le patient.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule 125 mg, 250 mg (sous forme de vancomycine HCl)	Polyéthylèneglycol 6000. L'enveloppe de la capsule contient : dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, gélatine et eau. Les capsules de 250 mg contiennent aussi du lauryl sulfate de sodium. Les inscriptions sur les capsules sont imprimées en encre blanche, qui contient : laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, solution d'ammoniaque forte, dioxyde de titane, hydroxyde de potassium, et eau purifiée.

Les capsules de pms-VANCOMYCIN contiennent du chlorhydrate de vancomycine équivalent à 125 mg de vancomycine et 250 mg de vancomycine.

pms-VANCOMYCIN sont présentées sous forme de capsules de gélatine dure pour administration par voie orale :

pms-VANCOMYCIN 125 mg est un mélange liquide congelé blanc à blanc cassé sous forme de masse solide dans un capuchon gris de taille "2" et un récipient rose.

pms-VANCOMYCIN 250 mg est un mélange liquide congelé blanc à blanc cassé sous forme de masse solide dans un capuchon brun de taille "0" et un récipient brun.

pms-VANCOMYCIN 125 mg et 250 mg sont disponibles en plaquettes de 20 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La vancomycine est faiblement absorbée par voie orale. Il est donc improbable d'atteindre une concentration sérique toxique après administration orale. Des concentrations sériques cliniquement significatives ont été signalées chez quelques patients qui avaient pris de multiples doses de vancomycine pour le traitement d'une colite pseudomembraneuse active induite par *C. difficile*; il peut donc être pertinent de surveiller les concentrations sériques chez ces patients.

Une concentration sérique toxique peut survenir après administration intraveineuse. En cas de traitement par voie parentérale, le risque de toxicité semble sensiblement augmenté lorsque les concentrations sanguines sont élevées ou au cours d'un traitement prolongé.

Conduite et utilisation de machines

Des sensations de bourdonnements dans les oreilles et d'étourdissements qui pourraient affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines ont été rapportées.

Oreille/nez/gorge

Une ototoxicité est survenue quand les taux sériques ont dépassé 80 µg/mL. La surdité peut être précédée d'acouphènes ; elle peut être transitoire ou permanente. Les sujets âgés sont plus sensibles aux lésions auditives. La surdité peut être évolutive malgré l'arrêt total du traitement.

pms-VANCOMYCIN doit être évité (dans la mesure du possible) chez des patients ayant présenté des pertes auditives antérieures. S'il est utilisé chez de tels patients, la dose de pms-VANCOMYCIN doit être contrôlée par un dosage périodique de la concentration du médicament dans le sang. Les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients âgés de plus de 60 ans devraient avoir régulièrement des tests de la fonction auditive et un dosage de la concentration sanguine de vancomycine.

Gastro-intestinal

Certains patients présentant des troubles inflammatoires de la muqueuse intestinale pourraient présenter une absorption systémique significative de la vancomycine par voie orale et, pour cette raison, pourraient courir le risque de développer des réactions indésirables qui sont associés à l'administration parentérale de vancomycine. Ce risque est plus important en cas d'insuffisance rénale.

Hématologie

Une neutropénie peut apparaître une semaine plus tard après l'instauration d'un traitement avec pms-VANCOMYCIN ou après l'administration d'une dose totale supérieure à 25 g. La neutropénie semble être rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Rénal

En raison de son ototoxicité et de sa néphrotoxicité, pms-VANCOMYCIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La vancomycine est excrétée assez rapidement par le rein, mais la concentration sanguine augmente de façon marquée lorsque la clairance rénale diminue. Il existe un plus grand risque d'insuffisance rénale chez les patients recevant de fortes doses de pms-VANCOMYCIN.

En cas d'insuffisance rénale sous-jacente ou de traitement concomitant avec un aminoglycoside, les patients risquent de développer une néphrite interstitielle. Quand ces patients sont traités avec pms-VANCOMYCIN, il y a lieu de surveiller régulièrement la fonction rénale.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

L'utilisation prolongée de pms-VANCOMYCIN peut mener à la prolifération d'organismes non-sensibles. Si de nouvelles infections causées par des bactéries ou des mycoses apparaissent au cours du traitement avec ce produit, les mesures adéquates doivent être prises, y compris l'arrêt de pms-VANCOMYCIN.

Des cas *in vitro* de résistance à la vancomycine ont été signalés avec certains isolats d'entérocoques et de staphylocoques.

La vancomycine n'est pas efficace *in vitro* contre les bacilles gram négatives, les mycobactéries ou les mycoses.

La prescription de pms-VANCOMYCIN en l'absence d'infection bactérienne prouvée ou fortement suspectée a peu de chances de procurer un avantage au patient et présente des

risques d'apparition de bactéries résistantes.

Surveillance et examens de laboratoire

Tous les patients recevant le médicament doivent subir régulièrement une étude hématologique, des analyses d'urine ainsi que des tests fonctionnels rénaux et hépatiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

pms-VANCOMYCIN ne doit être administré à une femme enceinte que si la nécessité en est clairement établie. Au cours d'une étude clinique contrôlée, les capsules de chlorhydrate de vancomycine ont été administrés à 10 femmes enceintes pour des infections staphylococciques graves compliquant une toxicomanie intraveineuse afin d'évaluer les possibles effets ototoxiques et néphrotoxiques sur le nourrisson. Des concentrations de vancomycine de 13,2 et 16,6 µg/mL ont été mesurées dans le sang du cordon de deux patients. Aucune perte neurosensorielle de l'audition ni néphrotoxicité attribuable aux capsules de chlorhydrate de vancomycine n'a été constatée. Un nourrisson dont la mère avait reçu du des capsules de chlorhydrate de vancomycine au cours du troisième trimestre a présenté une perte d'audition par conduction qui n'a pas été attribuée à l'administration des capsules de chlorhydrate de vancomycine. Dans la mesure où le nombre de patients traités au cours de cette étude était limité et que le chlorhydrate de vancomycine n'a été administré qu'au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres, on ignore si les capsules de chlorhydrate de vancomycine sont nocives pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel. Il y a lieu de faire preuve de prudence si pms-VANCOMYCIN est administré à une femme qui allaite. En raison du risque d'effets indésirables, il faut décider s'il y a lieu d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (nouveau-nés prématurés et jeunes nourrissons)

Il peut être pertinent de confirmer l'atteinte des concentrations sériques désirées de vancomycine. Une administration concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques a été associée à un érythème et à des bouffées vasomotrices de type histaminique chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

La baisse naturelle de la filtration glomérulaire avec l'âge peut entraîner une élévation des concentrations sériques de vancomycine si la posologie n'est pas adaptée. La posologie et la fréquence des prises de vancomycine doivent être adaptées chez les patients âgés. Il faut noter que les clairances systémique et rénale totales de la vancomycine sont diminuées chez les sujets âgés. Les sujets âgés sont plus sensibles aux lésions auditives.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Rénal :

Néphrotoxicité

L'insuffisance rénale a été rarement décrite chez les patients recevant de fortes doses des capsules de chlorhydrate de vancomycine; elle se manifeste par une élévation des concentrations de créatinine sérique et d'urée sanguine (BUN). De rares cas de néphrite interstitielle ont été signalés. La plupart de ces événements sont survenus chez des patients qui recevaient de manière concomitante des aminoglycosides ou chez les patients qui présentaient un trouble rénal préexistant. L'azotémie est redevenue normale à l'arrêt des capsules de chlorhydrate de vancomycine chez la plupart des patients.

Oreille/nez/gorge :

Ototoxicité

Quelques dizaines de cas de perte de l'audition associée aux capsules de chlorhydrate de vancomycine ont été signalés. La majorité de ces patients avait un trouble de la fonction rénale, une perte auditive préexistante ou un traitement concomitant avec un médicament ototoxique. Des vertiges, des étourdissements et des acouphènes ont été rarement signalés.

Immunitaire :

Hématopoïétiques

Une neutropénie réversible commençant habituellement une semaine ou plus après l'instauration du traitement avec les capsules de chlorhydrate de vancomycine ou après l'administration d'une dose totale supérieure à 25 g a été signalée chez plusieurs dizaines de patients. La neutropénie semble être rapidement réversible à l'arrêt du chlorhydrate de vancomycine. La thrombocytopénie a été rarement signalée. Bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie, une agranulocytose réversible (nombre de leucocytes inférieur à 500/mm³) a été décrite dans de rares cas. Une éosinophilie a été associée à l'administration des capsules de chlorhydrate de vancomycine.

Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Épidermolyse bulleuse toxique

Divers :

Anaphylaxie, fièvre médicamenteuse, nausées, frissons, hypotension, respiration sifflante, dyspnée, urticaire, prurit, bouffées vasomotrices (rougissements) de la partie supérieure du corps (« red neck »), douleurs et spasmes musculaires du thorax et du dos, éruptions cutanées incluant la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatose bulleuse à IgA linéaire, et de rares cas de vascularite ont été associés à l'administration des capsules de chlorhydrate de vancomycine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/commun	Source de l'évidence	Effet	Commentaire clinique
Agents anesthésiques	É	Une administration concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques a été associée à un érythème et à des bouffées vasomotrices de type histaminique chez les enfants.	La prudence est de mise.
Antibiotiques tels que les antibiotiques aminoglycosides, la polymyxine B, la colistine, la viomycine	T		La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.
Cisplatine	T		La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.
Agents néphrotoxiques, notamment l'acide	T		La prudence est de mise et une surveillance de la concentration

éthacrynique			thérapeutique est recommandée.
Bloqueurs neuromusculaires	T		La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.
Agents neurotoxiques	T		La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude d'interaction entre les capsules de chlorhydrate de vancomycine et des aliments n'a été effectuée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude d'interaction entre les capsules de chlorhydrate de vancomycine et des produits à base d'herbes n'a été effectuée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune étude d'interaction entre les capsules de chlorhydrate de vancomycine et des tests de laboratoire n'a été effectuée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les études *in vitro* indiquent que l'action bactéricide du chlorhydrate de vancomycine contre de nombreuses bactéries Gram positif est le résultat d'une inhibition de la synthèse de sa paroi cellulaire. Il existe également des données probantes indiquant que la vancomycine altère la perméabilité de la membrane cellulaire et inhibe de façon sélective la synthèse de l'ARN.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Administration par voie orale :

La vancomycine est faiblement absorbée après administration par voie orale ; elle n'est retrouvée qu'à l'état de traces dans le sang ou dans l'urine. Après la prise de 125 mg par voie orale, quatre fois par jour, la concentration moyenne de vancomycine dans les selles était approximativement de 350 µg/g. Après la prise de jusqu'à 10 doses quotidiennes de 2 g par voie orale, une concentration moyenne de 3100 µg/g (avec un écart de 905 à 8760 µg/g) a été détectée dans les selles de patients présentant une colite pseudomembraneuse.

Distribution :

Pénétration et distribution dans les tissus :

Système nerveux central :

La vancomycine ne traverse pas facilement la barrière méningée normale pour diffuser dans le liquide céphalorachidien ; cependant, une pénétration dans le liquide céphalorachidien peut intervenir en cas d'inflammation des méninges.

Autres tissus et liquides :

Chez l'homme, la concentration de vancomycine dans le liquide péricardique, le liquide pleural, la bile, l'ascite et la synovie atteint environ le tiers de la concentration sérique équivalente après des administrations intraveineuses uniques. Un taux de 7,6 µg/mL a été atteint dans le kyste cérébral d'un nourrisson après perfusion intraveineuse quotidienne de 40 mg/kg/j pendant 4 jours.

Populations et pathologiques particuliers

- **Insuffisance rénale :**

Adultes

Des perfusions de 1 g de vancomycine dans 250 mL de dextrose à 5 % ont été administrées en 30 minutes à 29 patients anéphriques. Après 18 jours avec dialyse intermittente tous les trois jours, la concentration sérique était encore de 3,5 µg/mL. La demi-vie d'élimination était d'environ 7,5 jours.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les capsules de pms-VANCOMYCIN à température ambiante (15 °C à 25 °C). Tenir à l'abri de l'humidité.

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

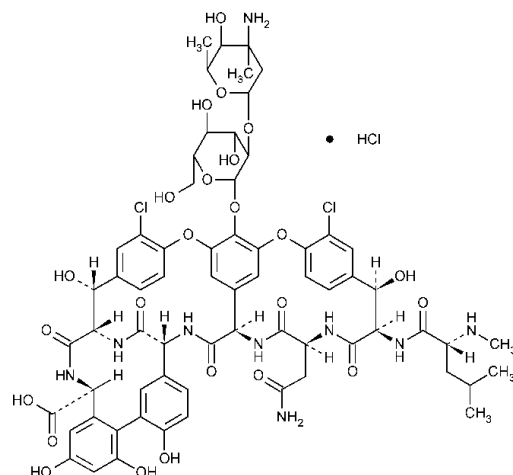
Nom propre: chlorhydrate de vancomycine

Nom chimique: acide (Sa)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[[2-O-(3-Amino-2,3,6-tridéoxy-3-C- méthyl- α -L-lyxo-hexopyranosyl)- β -D-gluco-pyrano-syl]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)valéramido]-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]-benzoxadiazacyclo- tétracosine- 26,carboxylique, monochlorhydrate

Formule moléculaire : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

masse moléculaire : 1485,68 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de vancomycine est un antibiotique glycopeptide tricyclique purifié par chromatographie extrait d'*Amycolatopsis orientalis* (anciennement dénommé *Nocardia orientalis*). Il se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanc-cassé, écoulement libre, quasiment inodore. Il est soluble dans l'eau et dans les solvants organiques.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune résistance croisée n'a été mise en évidence entre les capsules de chlorhydrate de vancomycine et les autres classes d'antibiotiques. Une résistance induite en laboratoire a été décrite, survenant au cours d'un lent processus par étapes. Son activité n'est pas significativement modifiée par des variations du pH ou en présence de sérum.

La vancomycine est active *in vitro* contre la majorité des souches de micro-organismes suivants et dans les infections cliniques décrites dans la section [1 INDICATIONS](#):

- *Staphylococcus aureus* (incluant les souches hétérogènes résistantes à la méthicilline)
- *Clostridium difficile*

La vancomycine est active contre la majorité des micro-organismes suivants *in vitro*. Cependant, l'innocuité et l'efficacité des capsules de chlorhydrate de vancomycine pour le traitement des infections cliniques provoquées par ces germes n'ont pas été établies au cours d'essais adaptés bien contrôlés.

- *Staphylococcus epidermidis* (incluant les souches hétérogènes résistantes à la méthicilline)
- *Streptococcus pneumoniae* (incluant de nombreuses souches multirésistantes)
- *Streptococcus pyogenes* (bêta-hémolytiques du groupe A)
- *Streptococcus agalactiae* (bêta-hémolytiques du groupe B)
- *Streptococcus bovis*
- *Streptocoques alpha-hémolytiques (groupes viridans)*
- *Enterococci* (p. ex., *E. faecalis*)
- *Bacillus sp.*
- *Listeria monocytogenes*
- *Lactobacillus sp.*
- *Neisseria sp.*
- Diphthéroïdes
- *Actinomyces sp.*

Remarque :

De nombreuses souches de streptocoques, staphylocoques, *C. difficile*, et autres bactéries Gram positif sont sensibles *in vitro* à des concentrations de 0,5 à 5 µg/mL. Les staphylocoques sont en général sensibles à des concentrations inférieures à 5 µg/mL de chlorhydrate de vancomycine, mais un petit pourcentage de souches de *S. Aureus* n'est inhibé qu'à des concentrations de 10 à 20 µg/mL.

Des cas de résistance à la vancomycine *in vitro* ont été signalés avec quelques isolats

d'entérocoques et de staphylocoques.

La vancomycine n'est pas efficace *in vitro* contre les bacilles Gram négatif, les mycobactéries ou les mycoses.

Tableau 3 : Activité *in vitro* de la vancomycine

Germe	Nbre de souches	Plage de CMI* (µg/mL)	CMI* médiane
<i>Staphylococcus aureus</i>	55	1,0 – 2,0	1,0
	101	0,78 – 12,5	3,1
	35	0,25 – 1,0	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (méthicilline-résistants)	22	0,5 – 4,0	0,5
	38	0,3 – 12,0	1,5
	12	0,2 – 3,12	0,4
<i>Streptococcus epidermidis</i>	177	1,56 – 6,25	3,1
	35	0,4 – 3,1	1,6
	27	0,2 – 6,25	3,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70	0,125 – 0,5	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12	0,8 – 3,1	1,6
<i>Streptococcus viridans</i>	82	0,39 – 1,56	0,78
<i>Streptococcus</i> Groupe D <i>enterococci</i>	382	0,8 - > 100,0	3,1
<i>Clostridium perfringens</i>	43	0,4 – 1,6	0,8
<i>Clostridium ramosum</i>	49	3,1 – 12,5	6,2
<i>Clostridium difficile</i>	14	< 1,0	< 1,0
	78	1,0 – 4,0	

*CMI : concentration minimale inhibitrice

Méthodes d'évaluation de la sensibilité :

Lorsqu'on utilise la méthode standardisée de test de la sensibilité avec des disques, un disque de vancomycine de 30 µg doit produire une zone mesurant plus de 11 mm quand il est au contact de germes « sensibles ». Une zone mesurant 10 à 11 mm indique une sensibilité intermédiaire, tandis qu'une zone égale ou inférieure à 9 mm indique une résistance.

Avec les méthodes de dilution de l’OMS-ICS en gélose et en bouillon, une CMI $\leq 5 \mu\text{g/mL}$ indique la sensibilité à la vancomycine.

Méthodes de dosages :

Les concentrations de vancomycine dans le sérum et dans les tissus peuvent être déterminées grâce à la méthode de diffusion en puits de gélose de Bennett. Ce test permet des dosages quantitatifs de la concentration de vancomycine entre 0,5 et 0,8 $\mu\text{g/mL}$.

Les méthodes de test de diffusion à deux disques sont disponibles pour la vancomycine. Les deux font appel à *Bacillus subtilis* comme germe de référence. La première méthode qui utilise un milieu antibiotique n° 5 est capable de mesurer des concentrations de vancomycine comprises approximativement entre 5 et 40 $\mu\text{g/mL}$. La deuxième méthode utilise une gélose contenant un minimum de sel et capable de détecter des concentrations de vancomycine comprise entre 0,8 et 25 $\mu\text{g/mL}$. Une modification de ce test permet des dosages biologiques fiables pour la vancomycine (à des concentrations allant de 0,78 à 50,0 $\mu\text{g/mL}$) en présence de rifampicine ou d’aminoglycosides. Deux tests préparés dans le commerce sont maintenant disponibles : il s’agit d’un dosage radio-immunologique et d’un dosage immunologique automatisé par polarisation de fluorescence.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

La vancomycine a été administrée à des souris, des rats et des chiens selon différentes voies d’administration.

Tableau 4 : DL₅₀ \pm ÉT (mg/kg) après administration de vancomycine

Voie d’administration	Rat	Souris	Chien
Intraveineuse	319 \pm 14	489 \pm 41	292 \pm 29
Intrapéritonéale	2218 \pm 240	1734 \pm 227	
Sous-cutanée		> 5000	
Orale		> 5000	

Les rats sont morts rapidement à la suite d’effets médiés par le SNC, tandis que les chiens sont morts, habituellement d’insuffisance rénale, plusieurs jours après administration par voie intraveineuse.

L’administration de vancomycine par voie intraveineuse dans une solution à 5 % à des chiens, à une vitesse de 0,6 mL/minute, a entraîné une légère baisse de la pression artérielle en fonction

de la dose. Quand les mêmes chiens ont reçu les mêmes doses à la vitesse de 15 mL/minute, la pression artérielle a chuté considérablement jusqu'à 40 %. On ignore si cette réponse est due à un effet direct sur les récepteurs de l'histamine ou à une libération d'histamine, possiblement par les mastocytes.

Toxicité infrachronique :

Des chiens ont reçu des doses quotidiennes de 12,5 mg et 50 mg/kg de vancomycine par voie IV pendant 21 à 311 jours. Des lésions rénales ont été observées chez quatre des 22 chiens recevant 50 mg/kg/jour.

Des singes ont toléré des doses de 25 et 50 mg/kg/jour par voie IV pendant 16 à 187 jours, une irritation au point d'injection étant le seul effet toxique.

Des chats ont reçu des doses de 25 et 50 mg/kg/jour par voie IV pendant trois mois sans présenter de toxicité systémique. Une anaphylaxie n'a pas pu être induite chez 9 cobayes (cochons d'Inde) qui avaient déjà reçu 100 mg de vancomycine par voie sous-cutanée avec l'administration d'une dose test de 25 mg IV, 25 jours plus tard.

Des doses intrapéritonéales de 150 mg de vancomycine ou de 60 mg de tobramycine ont été administrées par voie sous-cutanée à des rats sans entraîner de néphrotoxicité; toutefois, leur administration concomitante a entraîné une toxicité rénale significative.

De la vancomycine a été administrée par voie sous-cutanée à la dose de 1000 mg/kg à un modèle de cobayes, simultanément avec de l'acide éthacrynique à la dose de 40 mg/kg par voie intraveineuse sans entraîner d'ototoxicité.

Aucun blocage neuromusculaire n'a été mis en évidence sur des lapins traités avec la vancomycine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. VANCOCIN® capsules de chlorhydrate de vancomycine, 125 mg et 250 mg, numéro de contrôle 278879, Monographie de produit, Searchlight Pharma Inc. 14 février 2024.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **pms-VANCOMYCIN**

Capsules de chlorhydrate de vancomycine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-VANCOMYCIN** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement de votre ordonnance. Cette notice est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-VANCOMYCIN**.

Pourquoi pms-VANCOMYCIN est-il utilisé ?

pms-VANCOMYCIN est un antibiotique. Il est utilisé pour le traitement des infections bactériennes de l'intestin, telles que la colite pseudomembraneuse ou la colite. La colite est un gonflement ou une inflammation du gros intestin (côlon) qui peut survenir en raison d'une prolifération d'un type de bactérie appelé *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Cette infection est une cause fréquente de diarrhée après un traitement antibiotique.

Les médicaments antibactériens comme pms-VANCOMYCIN traitent **uniquement** les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume banal. Même si vous pouvez vous sentir rapidement mieux au cours du traitement, pms-VANCOMYCIN doit être utilisé exactement selon les consignes que vous avez reçues. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de pms-VANCOMYCIN peut aboutir à une multiplication des bactéries qui ne seront pas tuées par pms-VANCOMYCIN (résistance). Cela signifie que pms-VANCOMYCIN pourrait ne plus agir pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment pms-VANCOMYCIN agit-il ?

La vancomycine appartient aux médicaments appelés antibiotiques glycopeptides. Elle entraîne la mort de certaines bactéries intestinales.

Quels sont les ingrédients dans pms-VANCOMYCIN ?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de vancomycine

Ingrédients non médicinaux : Polyéthylèneglycol 6000.

L'enveloppe de la capsule contient : dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, gélatine et eau. Les capsules de 250 mg contiennent aussi du lauryl sulfate de sodium.

Les inscriptions sur les capsules sont imprimées en encre blanche, qui contient : laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, solution d'ammoniaque forte, dioxyde de titane, hydroxyde de potassium, et eau purifiée.

pms-VANCOMYCIN se présente sous les formes posologiques suivantes :

Capsules, 125 mg ou 250 mg

Ne prenez pas pms-VANCOMYCIN si :

- Vous êtes allergiques au chlorhydrate de vancomycine
- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de la formulation, ou à un composant du contenant (voir la rubrique « Quels sont les ingrédients dans pms-VANCOMYCIN ? » ci-dessus).

Afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-VANCOMYCIN. Mentionnez à votre professionnel de la santé de toute condition ou problème de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes d'audition
 - vous avez déjà eu une perte auditive dans le passé
 - vous avez des problèmes rénaux
 - vous avez ou avez déjà eu :
 - des troubles inflammatoires du tube digestif (gonflement de l'intestin pouvant provoquer des crampes douloureuses ou de la diarrhée)
 - la maladie de Crohn (une maladie où le corps attaque la paroi du tube digestif, provoquant de la douleur, de la diarrhée, une perte de poids et de la fièvre)
 - une colite ulcéreuse (une maladie qui provoque de l'enflure et des lésions dans la paroi du côlon [gros intestin] et du rectum).
- pms-VANCOMYCIN en capsules est actif principalement dans l'intestin et ne passe pas dans le sang. Certains problèmes de l'intestin pourraient permettre au médicament de passer dans le sang et provoquer des effets indésirables.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte
 - vous allaitez ou prévoyez d'allaiter (la vancomycine est excrétée dans le lait maternel)

Autres mises en garde à connaître :

Pendant que vous prenez pms-VANCOMYCIN

- Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire régulièrement un test de votre fonction hépatique, rénale, de sang et d'urine.
- Les effets indésirables pourraient être plus nombreux si vous êtes âgée de 65 ans ou plus. Le risque de troubles de l'audition ou de troubles rénaux peut être plus important chez les personnes âgées. Veuillez consulter le tableau intitulé « Effets indésirables graves et

mesures à prendre » pour des signes de troubles de l'audition ou de troubles rénaux.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : vous pourriez avoir des bourdonnements dans les oreilles et des étourdissements. Ceux-ci peuvent affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits suivants peuvent interagir avec pms-VANCOMYCIN :

- L'acide éthacrynique, un diurétique (« pilules d'eau »)
- Des médicaments qui affectent la fonction rénale ou le système nerveux
- Des médicaments utilisés en chirurgie comme relaxants musculaires (bloqueurs neuromusculaires)
- D'autres antibiotiques, comme :
 - Les aminoglycosides comme l'amikacine, la gentamicine, la kanamycine, la paromomycine, la tobramycine, etc.
 - La polymixine B
 - La colistine
 - La viomycine (non vendue au Canada)
- La cisplatine, un médicament contre le cancer

Comment utiliser pms-VANCOMYCIN :

- Prenez les capsules de pms-VANCOMYCIN par voie orale.

Dose habituelle :

- **Adultes** : de 125 mg à 500 mg par voie orale 3 ou 4 fois par jour pendant 7 à 10 jours.
- **Enfants capables d'avaler** : La dose quotidienne requise dépend du poids de l'enfant. Elle est de 40 mg/kg répartie en 3 ou 4 doses pendant 7 à 10 jours. La dose maximale est de 2 g.

Votre professionnel de la santé calculera la dose appropriée de pms-VANCOMYCIN qui convient pour vous ou pour votre enfant et la fréquence à laquelle elle doit être prise. Adressez-vous à lui si vous avez des questions concernant les instructions de dosage de pms-VANCOMYCIN.

Surdosage :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de pms-VANCOMYCIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si

vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de pms-VANCOMYCIN, prenez-la aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et continuez à prendre votre dose suivante de médicament selon l'horaire prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-VANCOMYCIN ?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez éprouver en prenant pms-VANCOMYCIN. Si vous éprouvez des effets indésirables qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

pms-VANCOMYCIN peut causer les effets indésirables suivants :

- Fièvre due au médicament
- Nausées
- Frissons
- Démangeaisons, urticaire, éruptions cutanées
- Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements, pertes de connaissance, vertiges

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none">• Éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons graves• 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			✓
Rougeur de la peau au-dessus de la taille (« cou rouge »)			✓
RARES			
Problèmes sanguins tels que : <ul style="list-style-type: none">• Perte des cellules sanguines qui aident			✓

<p>à la coagulation (plaquettes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Saignements ou ecchymoses inhabituels ○ Saignements de nez ○ Points rouges sur la peau <ul style="list-style-type: none"> ● Faible nombre de globules blancs (neutropénie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation des infections, des maux de gorge, des épisodes de fièvre, frissons et autres signes d'infection ● Augmentation du nombre de certains types de globules blancs (éosinophilie): <ul style="list-style-type: none"> ○ Éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante, douleur abdominale. 			
<p>Problèmes rénaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Enflure des bras ou des jambes ● Fatigue ● Perte d'appétit ● Nausées et vomissements ● Soif ● Difficulté à uriner ● Changement dans le volume d'urine évacué 			✓
<p>Problèmes auditifs :</p> <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) ● Changement de l'audition ● Perte d'audition temporaire ou permanente 			✓
<p>Douleur et sensation de serrement dans la poitrine et le dos</p>			✓
<p>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 systémiques)</p>			✓

<p>(DRESS)) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur cutanée généralisée inexpliquée • Symptômes de type grippaux (fièvre, mal de gorge, à la bouche, toux, fatigue, yeux qui brûlent, etc.) • Suivis d'une éruption cutanée progressive de couleur rouge ou pourpre et accompagnés de lésions de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux • Zone de peau qui se décolle peu après l'apparition de vésicules • 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 graves, douleurs à l'estomac 			
---	--	--	--

Si vous avez des symptômes gênants ou un effet indésirable qui ne figure pas sur cette liste ou qui devient suffisamment important pour perturber vos activités quotidiennes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant le 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 faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conserver les capsules de pms-VANCOMYCIN à température ambiante (15 °C à 25 °C). Tenir à l'abri de l'humidité. Ne pas utiliser au-delà de la date limite d'utilisation.

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

Pour en savoir plus sur pms-VANCOMYCIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver la Monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé qui inclut cette notice des renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant www.pharmascience.com ou en appelant le 1-888-550-6060.

Le présent feuillet été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision le : 10 septembre 2024