

Chlorhydrate de vancomycine

pour injection, USP

Antibiotique

MODES D'ACTION

Les études *in vitro* indiquent que l'action bactéricide de la vancomycine contre de nombreuses bactéries gram-positives est liée à l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. Certaines données indiquent également que la vancomycine altère la perméabilité de la membrane cellulaire et inhibe la synthèse de l'ARN.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Le Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP est indiqué dans le traitement des infections à staphylocoques graves ou menaçant le pronostic vital chez des sujets qui ne peuvent pas recevoir de pénicillines ni de céphalosporines, ou qui n'y ont pas réagi, ou ceux qui sont atteints d'infections à staphylocoques résistant aux autres antibiotiques, y compris la méthycilline.

Utilisée seule, la vancomycine intraveineuse a donné de bons résultats dans le traitement de l'endocardite staphylococcique.

Son efficacité a été établie dans d'autres infections staphylococciques, notamment l'ostéomyélite, la pneumonie, la septicémie et les infections des tissus mous. Lorsque les infections à staphylocoques sont purulentes et localisées, on utilise les antibiotiques comme adjuvant aux mesures chirurgicales appropriées.

Bien qu'aucune étude contrôlée sur l'efficacité clinique de l'agent dans la prévention de l'endocardite bactérienne n'ait été effectuée, l'*American Heart Association* et l'*American Dental Association* ont proposé l'administration intraveineuse de vancomycine comme traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne chez les personnes allergiques à la pénicilline et qui présentent des valvulopathies congénitales ou acquises comme la valvulopathie rhumatismale, quand ils subissent des interventions dentaires ou des interventions chirurgicales sur les voies respiratoires supérieures. (Remarque : Les médecins et dentistes doivent lire en entier la déclaration commune de l'*American Heart Association* et l'*American Dental Association* avant de choisir un antibiotique pour la prophylaxie de l'endocardite bactérienne.)

La vancomycine peut être administrée par voie orale dans le traitement de l'entérocolite staphylococcique et la colite pseudo-membraneuse liée à la prise d'antibiotiques et causée par *Clostridium difficile*. La vancomycine administrée par voie parentérale n'est pas efficace pour ces indications; la vancomycine doit donc être administrée par **voie orale**. La vancomycine n'est pas efficace par voie orale dans le traitement des autres types d'infection.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

L'administration rapide en bolus du chlorhydrate de vancomycine (c.-à-d., en quelques minutes) peut entraîner une hypotension extrême y compris l'état de choc, et, dans des cas exceptionnels, l'arrêt cardiaque.

L'administration de l'agent par voie intraveineuse peut entraîner des taux sériques toxiques. La vancomycine est éliminée assez rapidement par le rein et les taux sériques augmentent de façon significative en cas de baisse de la clairance rénale. Quand la vancomycine est administrée par voie parentérale, le risque de toxicité semble nettement augmenté en présence de concentrations sériques élevées ou en cas de traitement prolongé. La vancomycine administrée par voie orale est mal absorbée et ne donne pas de taux sériques toxiques.

Des effets ototoxiques se sont développés quand les taux sériques ont dépassé 80 µg/mL. La surdité peut être précédée d'acouphène. Les personnes âgées sont davantage sensibles aux effets ototoxiques. L'expérience avec d'autres antibiotiques laisse croire que la surdité peut progresser malgré l'arrêt du traitement.

On surveillera de près le patient soumis à l'administration concomitante et consécutive d'autres antibiotiques neurotoxiques ou néphrotoxiques, ou les deux, en particulier

les aminosides, la céphaloridine, la polymyxine B, la colistine, la viomycine, la paromomycine, la cisplatine et les inhibiteurs neuromusculaires.

Un effet additif peut se développer en cas d'administration concomitante de vancomycine par voie parentérale et orale. On tiendra compte de cette possibilité quand on calculera la posologie totale. Dans ce cas, on doit surveiller les taux sériques de l'antibiotique.

PRÉCAUTIONS

Le Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP doit être administré en solution diluée et sur une période d'au moins 60 minutes pour éviter des réactions liées à une perfusion trop rapide. L'arrêt de la perfusion entraîne habituellement la disparition rapide de ces réactions (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En raison de ses effets ototoxiques et néphrotoxiques, le chlorhydrate de vancomycine doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux. Si on doit l'administrer par voie parentérale chez des insuffisants rénaux, on ajustera avec soin les doses ou les intervalles entre les doses, ou les deux, et on surveillera les taux sériques.

On évitera (dans la mesure du possible) d'administrer la vancomycine aux patients présentant déjà une hypoacousie. Si la vancomycine est utilisée chez ces patients, on dosera de façon régulière les taux de l'agent dans le sang et on ajustera la posologie en conséquence. Les insuffisants rénaux et les patients de plus de 60 ans seront soumis à une série de tests de la fonction auditive et de dosages de la vancomycine dans le sang. On doit réaliser de façon régulière examens hématologiques, analyses d'urine et tests de la fonction hépatique et de la fonction rénale pour tous les patients recevant de la vancomycine.

L'utilisation de vancomycine peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. On prendra les mesures appropriées en cas d'apparition de nouvelles infections dues à des bactéries ou à des champignons pendant le traitement avec la vancomycine, y compris l'arrêt du traitement.

On a signalé, dans de rares cas, l'apparition d'une colite pseudo-membraneuse causée par *C. difficile* chez les patients recevant la vancomycine par voie intraveineuse.

La vancomycine ne doit jamais être administrée par voie intramusculaire.

Administrée par voie intramusculaire, la vancomycine est irritante pour les tissus et entraîne fièvre médicamenteuse, douleur et parfois nécrose. Par conséquent, il faut l'administrer par voie intraveineuse. Une douleur et une thrombophlébite, parfois importantes, peuvent se produire chez de nombreux patients recevant de la vancomycine. La fréquence et la gravité de la thrombophlébite peuvent être diminuées si le médicament est administré dans un volume d'au moins 200 mL de soluté glucosé ou de soluté physiologique et si l'on utilise plusieurs points d'injection.

On a signalé que la fréquence des réactions liées à la perfusion (y compris hypotension, bouffées congestives, érythème, urticaire et prurit) augmente avec l'administration concomitante d'agents anesthésiques. On peut limiter ces phénomènes en administrant le chlorhydrate de vancomycine en perfusion de 60 minutes avant l'induction.

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de la vancomycine par voie intrathécale (intralombaire ou intraventriculaire) n'ont pas été évaluées.

Certains patients atteints de troubles inflammatoires de la muqueuse intestinale peuvent présenter une absorption généralisée marquée de la vancomycine orale et risquent donc de développer des réactions indésirables associées à l'administration parentérale de la vancomycine. Le risque est plus marqué en cas d'insuffisance rénale. On doit noter que les clairances générale et rénale de la vancomycine se trouvent réduites chez le patient âgé.

Quand on traite des patients atteints de dysfonctionnement rénal sous-jacent ou recevant en concomitance un aminoside, on surveillera la fonction rénale par des examens en série.

Grossesse

On n'administrera la vancomycine aux femmes enceintes que si l'agent est jugé nettement nécessaire. Dans une étude clinique contrôlée, la vancomycine a été administrée à des femmes enceintes présentant des infections staphylococciques graves venant compliquer une toxicomanie intraveineuse et on a décelé des concentrations de 13,2 et de 16,7 µg/mL dans le sang cordonal de 2 femmes sur 10. Mais comme le nombre de patientes traitées dans cette étude était limité et que la vancomycine n'était administrée que pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, on ignore si elle a des effets nocifs sur le fœtus.

Allaitement

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel. On agira donc avec prudence si on envisage de l'administrer à une femme qui allaite. Étant donné le potentiel de réactions indésirables, on devra décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter l'administration du médicament en prenant en considération l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie

Chez les nouveau-nés prématurés et les nourrissons, il est recommandé de vérifier si on atteint les concentrations sériques de vancomycine recherchées.

L'administration concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques a été associée à un érythème et des bouffées congestives du type histaminique chez les enfants.

Gériatrie

La baisse naturelle de la filtration glomérulaire avec l'âge peut entraîner une augmentation des taux sériques de vancomycine si on n'ajuste pas la posologie.

Les schémas posologiques de la vancomycine doivent donc être ajustés chez les patients âgés.

Brûlés

On rapporte que les patients brûlés ont des taux de clairance totale de l'organisme plus élevés pour la vancomycine et peuvent donc nécessiter des doses plus fréquentes et plus élevées. Il pourrait être justifié d'individualiser la posologie et de surveiller de près les patients brûlés que l'on traite à la vancomycine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions liées à la perfusion

Nausées, frissons, fièvre, respiration sifflante, dyspnée, prurit, urticaire et éruptions maculaires sont associés à l'administration du chlorhydrate de vancomycine stérile. Il peut également se produire de l'éosinophilie et des réactions anaphylactoides. On a décrit des douleurs musculaires pulsatiles dans le dos et le cou que l'on peut habituellement réduire ou éviter au moyen d'une administration plus lente (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On a fait état d'hypotension plus apte à se produire lors d'une administration rapide. En outre, on a observé des rougeurs de la peau du cou et des épaules avec une fine éruption transitoire (« rubéfaction au niveau du cou »), y compris de l'urticaire. Ces réactions peuvent persister pendant plusieurs heures mais disparaissent habituellement dans les 20 à 30 minutes.

Effets néphrotoxiques

On a signalé, dans de rares cas, une insuffisance rénale qui se traduisait principalement par une hausse de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang, spécialement chez les patients qui recevaient des posologies élevées de vancomycine. La plupart des cas sont survenus chez des patients qui recevaient également des aminosides ou qui présentaient un dysfonctionnement rénal antérieur. L'azotémie s'est normalisée à l'arrêt du traitement dans la plupart des cas. On a également signalé des cas de néphrite interstitielle, mais rarement, chez des patients traités au moyen de la vancomycine.

Effets ototoxiques

Environ deux douzaines de patients ont signalé une hypoacousie associée à la vancomycine. La plupart de ces patients présentaient un dysfonctionnement rénal ou une hypoacousie préexistante, ou recevaient également un autre agent ototoxique. Vertiges, étourdissements et acouphène ont été signalés mais rarement.

Effets sur la fonction hématopoïétique

On a signalé le développement d'une neutropénie réversible, habituellement une semaine ou plus après le commencement du traitement ou après l'administration d'une posologie totale de plus de 25 g, y compris dans 24 « cas spontanés » tirés de comptes rendus publiés et d'autres sources. Cette neutropénie semble disparaître rapidement à l'arrêt du traitement. La thrombocytopénie a rarement été signalée. De rares cas d'agranulocytose réversible (taux de granulocytes inférieur à 5 000/mm³) ont été rapportés.

Phlébite

Une inflammation au point d'injection a été signalée.

Effets divers

Fièvre d'origine médicamenteuse, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et de rares cas de vasculite ont été associés à l'administration de vancomycine.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

On a signalé que l'hémofiltration et l'hémo perfusion avec la résine de polysulfone ont été associées à une clairance plus importante de la vancomycine. Aucun antidote spécifique n'est connu et on administrera les mesures générales de soutien. La dialyse n'élimine pas la vancomycine de façon significative.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

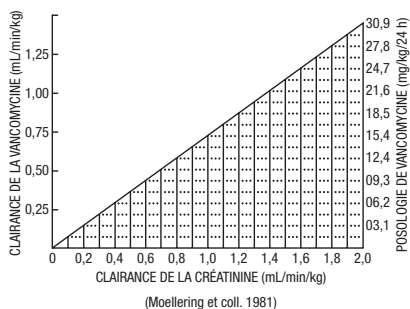
Chaque dose doit être administrée à une vitesse de perfusion ne dépassant pas 10 mg/min ou sur une période d'au moins 60 minutes.

Posologie pour l'administration par voie intraveineuse

Adultes : La dose intraveineuse habituelle est de 500 mg toutes les 6 heures ou 1 g toutes les 12 heures. D'autres facteurs tels que l'âge et l'obésité peuvent nécessiter la modification de la dose quotidienne habituelle administrée par voie intraveineuse.

Adultes présentant une insuffisance rénale : La posologie doit être ajustée chez les insuffisants rénaux afin d'éviter des taux sériques toxiques. On vérifiera les taux sériques à intervalles réguliers, étant donné que l'on a observé chez ces patients une accumulation de l'agent sur plusieurs semaines de traitement.

Pour calculer la posologie adéquate pour la plupart des insuffisants rénaux ou les patients âgés, on peut utiliser le nomogramme suivant dans la mesure où l'on connaît la clairance de la créatinine :



Ce nomogramme est inutile dans le cas de patients anéphriques en dialyse. On administrera à ces patients une dose de charge de 15 mg/kg de poids corporel afin d'obtenir rapidement des taux sériques thérapeutiques. La posologie requise pour maintenir des concentrations stables est de 1,9 mg/kg/24 h.

Quand on connaît uniquement la créatinine sérique, on peut utiliser la formule suivante (qui tient compte du sexe, du poids et de l'âge du patient) pour obtenir une estimation de la clairance de la créatinine.

La créatinine sérique devrait correspondre à un état stable de la fonction rénale.

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

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

Nouveau-nés, nourrissons et enfants : Le schéma posologique suivant a été utilisé. Les perfusions doivent durer 60 minutes et peuvent être réalisées en plusieurs fois et incorporées aux besoins quotidiens en liquides de l'enfant.

Nouveau-nés et nourrissons : On suggère d'administrer une dose initiale de 15 mg/kg, suivie d'une dose de 10 mg/kg toutes les douze heures chez les nouveau-nés âgés d'une semaine ou moins et toutes les huit heures par la suite jusqu'à l'âge d'un mois. L'administration de chaque dose doit s'effectuer sur une période de 60 minutes. Une surveillance étroite des concentrations sériques de vancomycine peut être justifiée chez ces patients.

Enfants : La posologie i.v. habituelle de vancomycine est de 10 mg/kg toutes les six heures.

La majorité des patients atteints d'infections causées par des micro-organismes sensibles à l'antibiotique présentent une réponse thérapeutique dans les 48 à 72 heures. La durée totale du traitement dépend du type et de la gravité de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient. En cas d'endocardite staphylococcique, on recommande de maintenir le traitement pendant trois semaines ou plus.

Dose administrée par voie orale

Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la vancomycine ne doit être employée que dans le traitement de l'entérocolite staphylococcique et la colite pseudo-membraneuse liée à Clostridium difficile toxigène.

Adultes : La posologie quotidienne habituelle pour la colite ou l'entérocolite staphylococcique liée à la prise d'antibiotiques, ou les deux, est de 125 à 500 mg administrés par voie orale toutes 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 prises fractionnées pendant 7 à 10 jours. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g.

Administration

Perfusion intraveineuse intermittente : La solution reconstituée doit être diluée davantage dans 100 à 200 mL de soluté physiologique ou de D₅W (dextrose en solution aqueuse stérile injectable). La solution ainsi obtenue doit être perfusée pendant au moins 60 minutes. Voir les instructions à la section intitulée **RECONSTITUTION**.

Perfusion intraveineuse continue : Cette méthode ne sera utilisée que lorsque la perfusion intermittente n'est pas pratique. La concentration maximale recommandée est de 10 mg/mL. Un taux de perfusion de 10 mg/min ou moins entraîne moins de réactions indésirables associées à la perfusion.

Administration par voie orale : En diluant le contenu de la fiole de l'agent pour administration par voie i.v. (500 mg) dans 30 mL d'eau, on peut permettre au patient de boire l'antibiotique ou administrer la solution au moyen d'une sonde nasogastrique.

DESCRIPTION

Le chlorhydrate de vancomycine est un bouchon lyophilisé blanc cassé à ocre pâle. Lorsqu'on le reconstitue dans l'eau, il forme une solution transparente et incolore au pH de 2,5 à 4,5.

COMPOSITION

Chaque fiole renferme du chlorhydrate de vancomycine équivalant à 500 mg, 1 g, 5 g et 10 g de vancomycine base.

STABILITÉ ET RECOMMANDATION DE CONSERVATION

Entreposer le produit non reconstitué à une température de 15 à 30 °C.

RECONSTITUTION

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

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

Flacon de 5 g : L'ajout de 100 mL d'eau stérile pour injection donne une solution reconstituée renfermant une concentration approximative moyenne de 50 mg/mL de vancomycine. **Remarque : La solution ainsi obtenue doit être diluée davantage.**

Flacon de 10 g : L'ajout de 95 mL d'eau stérile pour injection donne une solution reconstituée renfermant une concentration approximative moyenne de 100 mg/mL de vancomycine. **Remarque : La solution ainsi obtenue doit être diluée davantage.**

Perfusion intraveineuse intermittente

Fiole de 500 mg : La solution reconstituée doit être diluée avec au moins 100 mL d'un soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'un soluté de dextrose à 5 % en eau stérile injectable.

Fiole de 1 g : La solution reconstituée doit être diluée avec au moins 200 mL d'un soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'un soluté de dextrose à 5 % en eau stérile injectable.

Flacon de 5 g : La solution reconstituée doit être diluée davantage. Le flacon de 5 g est un conditionnement grand format réservé aux pharmacies.

Flacon de 10 g : La solution reconstituée doit être diluée davantage. Le flacon de 10 g est un conditionnement grand format réservé aux pharmacies.

Perfusion intraveineuse continue

On reconstitue d'abord le contenu des fioles par l'ajout d'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

On dilue ensuite la solution reconstituée au moyen de l'un des solutés suivants :

Soluté injectable de dextrose à 5 %

Soluté injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 %

Soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

Comme tout autre produit médicamenteux parentéral, les solutions intraveineuses doivent être inspectées pour en vérifier la limpidité ou déceler, le cas échéant, la présence de particules, de précipités, d'une coloration anormale ou la moindre fuite avant leur administration, dans la mesure où les solutions et leur contenant le permettent. N'utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite. Fioles à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

Flacon grand format pour pharmacies

La disponibilité du grand format pour pharmacies est limitée aux établissements ayant un programme reconnu de dosage des intraveineuses.

Directives pour la distribution de la solution à partir d'un flacon grand format Maxivial® pour pharmacies : Le Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP est présenté dans un flacon uniservice, dénommé Maxivial® et réservé à l'usage en pharmacie. À l'instar du flacon à dose unique, **Maxivial® n'est pas destiné à la perfusion directe.** Présenté avec une étiquette pour flacon de suspension, Maxivial® doit être suspendu sous une hotte à flux d'air laminaire. L'accès au flacon doit se faire à l'aide d'un nécessaire de transfert stérile ou d'un autre dispositif de distribution stérile, et le contenu doit être réparti en aliquots selon une technique aseptique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'emploi d'une aiguille et d'une seringue n'est pas recommandé en raison d'un risque de fuite. **Jeter toute portion inutilisée de la solution-mère reconstituée dans les 8 heures qui suivent la ponction initiale.**

STABILITÉ DES SOLUTIONS

Conservation

Les solutions reconstituées et les solutés préparés doivent être employés dans les 24 heures s'ils sont conservés à la température ambiante ou, dans les 96 heures, s'ils sont conservés au réfrigérateur (4 °C).

Incompatibilité

Parmi les substances spécifiques trouvées incompatibles, citons l'aminophylline, l'amobarbital sodique, le succinate sodique de chloramphénicol, le chlorothiazide sodique, le phosphate sodique de dexaméthasone, le sel sodique de méthicilline, le complexe vitamérique B avec C, l'héparine sodique, la pénicilline potassique G, le phénobarbital sodique, la phénytoïne sodique, le sécobarbital sodique, le bicarbonate sodique et la warfarine sodique.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée comme suit :

C22110 Fioles à dose unique de 10 mL renfermant du chlorhydrate de vancomycine équivalent à 500 mg de vancomycine base. Fioles à fermeture amovible en boîtes de 25.

C28420 Fioles à dose unique de 20 mL renfermant du chlorhydrate de vancomycine équivalent à 1 g de vancomycine base. Fioles à fermeture amovible en boîtes de 10.

Flacons grand format pour pharmacies :

C295B1 Flacons uniservice de 100 mL renfermant du chlorhydrate de vancomycine équivalent à 5 g de vancomycine base. Flacons à fermeture amovible; conditionnement individuel.

C314061 Flacons uniservice de 100 mL renfermant du chlorhydrate de vancomycine équivalent à 10 g de vancomycine base. Flacons à fermeture amovible; conditionnement individuel.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.
Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724