

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vancomycine Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de chlorhydrate de vancomycine (équivalent à 500 000 UI de vancomycine). Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour injections, le concentrat pour solution contient 50 mg/ml de chlorhydrate de vancomycine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

'Une masse poreuse de couleur blanche à crème.'

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Administration intraveineuse

La vancomycine est indiquée pour tous les groupes d'âges pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)
- infections des os et des articulations
- pneumonies communautaires (PC)
- pneumonies nosocomiales (PN), y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- endocardites infectieuses

La vancomycine est également indiquée dans tous les groupes d'âges en prophylaxie péri-opératoire anti bactérienne chez les patients présentant un risque élevé de développer une endocardite bactérienne lors d'interventions chirurgicales majeures.

Administration orale

La vancomycine est indiquée dans tous les groupes d'âges pour le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Si nécessaire, la vancomycine doit être administrée en association à d'autres antibiotiques.

Administration intraveineuse

La dose initiale est à adapter au poids corporel total. Il est attendu que les adaptations des doses suivantes soient basées sur les concentrations sériques afin d'atteindre les concentrations thérapeutiques cibles. La fonction rénale doit être prise en considération pour les doses ultérieures et l'intervalle d'administration.

Patients âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée est de 15 to 20 mg/kg de poids corporel toutes les 8 à 12 h (ne pas dépasser 2 g par dose).

Chez les patients avec présentation péjorative de la maladie, une dose charge de 25–30 mg/kg de poids corporel peut être envisagée afin d'obtenir rapidement les concentrations plasmatiques résiduelles cibles de vancomycine.

Nourrissons et enfants âgés entre un mois et moins de 12 ans:

La dose recommandée est de 10 to 15 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures (voir rubrique 4.4).

Nouveau-nés à terme (depuis la naissance jusqu'à 27 jours d'âge post-natal) et nouveau-nés prématurés (depuis la naissance jusqu'à 27 jours après la date de naissance attendue)

Pour établir le schéma d'administration chez les nouveau-nés, l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des nouveau-nés devrait être requis. Des schémas d'administration de la vancomycine chez les nouveau-nés sont proposés dans le tableau suivant (voir rubrique 4.4):

APM (semaines)	Dose (mg/kg)	Intervalle d'administration (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

APM: âge post-menstruel [(temps écoulé entre le premier jour des dernières menstruations et la naissance (âge gestationnel) plus le temps écoulé après la naissance (âge post-natal)].

Prophylaxie péri-opératoire contre l'endocardite bactérienne dans tous les groupes d'âges

La dose recommandée est une dose initiale de 15 mg/kg avant l'induction anesthésique. En fonction de la durée de l'intervention chirurgicale, une deuxième dose de vancomycine peut être nécessaire.

Durée du traitement

Des durées de traitement sont proposées dans le tableau ci-après. Dans tous les cas, la durée du traitement devrait être adaptée au type et à la sévérité de l'infection et à la réponse clinique du patient

Indication	Durée de traitement
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
- Non nécrosantes	7 à 14 jours
- Nécrosantes	4 à 6 semaines*
Infections des os et des articulations	4 à 6 semaines **
Pneumonies communautaires	7 à 14 jours
Pneumonies nosocomiales, y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique	7 à 14 jours
Endocardites infectieuses	4 à 6 semaines ***

*Continuer jusqu'à ce que le débridement ne soit plus nécessaire, que le patient soit amélioré au plan clinique et qu'il ne soit plus fébrile depuis 48 à 72 heures

** Des traitements de suppression par voie orale de plus longue durée par des antibiotiques appropriés doivent être envisagés pour les infections sur prothèses articulaires.

***La durée et la nécessité d'une association thérapeutique sont basées sur le type de valve et le type de bactérie

Populations particulières

Personnes âgées

Des doses d'entretien plus basses pourraient être requises en raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge.

Insuffisance rénale

Chez les patients adultes et pédiatriques avec insuffisance rénale, il convient de considérer l'administrer une dose initiale suivie d'une surveillance des taux plasmatiques résiduels de vancomycine, plutôt que de recourir à un schéma d'administration planifié, en particulier chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou chez ceux qui bénéficient d'un traitement de substitution rénale (RRT), en raison de plusieurs facteurs variables qui peuvent affecter leurs taux de vancomycine.

Chez les patients avec insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale ne doit pas être diminuée. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère, il est préférable de prolonger l'intervalle d'administration plutôt que d'administrer des doses journalières plus faibles.

L'administration concomitante de médicaments qui pourraient réduire la clairance de la vancomycine et/ou potentialiser ses effets indésirables doit être prise en considération (voir rubrique 4.4).

La vancomycine est peu dialysable par hémodialyse intermittente. Cependant, l'utilisation de membranes à haute perméabilité et d'un traitement continu de substitution rénale (CRRT) augmente la clairance de la vancomycine et généralement demande une dose de remplacement (habituellement après la séance d'hémodialyse en cas d'hémodialyse intermittente).

Adultes

Les adaptations de dose chez les patients adultes peuvent être basées sur le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) selon la formule suivante:

Hommes: $[\text{poids (kg)} \times 140 - \text{âge (ans)}] / 72 \times \text{créatinine plasmatique (mg/dl)}$

Femmes: $0.85 \times \text{valeur calculée selon la formule ci-dessus.}$

La dose initiale habituelle pour les patients adultes est de 15 à 20 mg/kg pouvant être administrée toutes les 24 heures chez les patients avec une clairance de la créatinine entre 20 et 49 ml/min. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 20 ml/min) ou chez ceux en traitement de substitution rénale, les temps d'administration et la quantité de vancomycine pour les doses ultérieures dépendent principalement de la modalité du RRT et il est attendu qu'ils soient basés sur les taux sériques résiduels de vancomycine et sur la fonction rénale résiduelle (voir rubrique 4.4).

Selon le contexte clinique, il peut être approprié d'attendre les résultats des taux de vancomycine avant d'administrer la dose suivante.

Chez les patients avec présentation péjorative de la maladie et en insuffisance rénale, il est attendu que la dose de charge initiale (25 à 30 mg/kg) ne soit pas diminuée.

Population pédiatrique

Les adaptations de dose chez les patients pédiatriques âgés d'1 an et plus, peuvent être basés sur le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) selon la formule de Schwartz révisée:

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = (\text{taille cm} \times 0.413) / \text{créatinine plasmatique (mg/dl)}$$

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = (\text{taille cm} \times 36.2) / \text{créatinine plasmatique (}\mu\text{mol/L)}$$

Pour les nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 1 an, l'avis d'un expert devrait être sollicité car la formule révisée de Schwartz ne peut pas leur être appliquée.

Des recommandations orientant sur les doses pour la population pédiatrique sont présentées dans le tableau ci-après en suivant les mêmes principes que pour les patients adultes.

GFR (mL/min/1.73 m ²)	Dose IV	Fréquence
50-30	15 mg/kg	toutes les 12 heures
29-10	15 mg/kg	toutes les 24 heures
< 10	10-15 mg/kg	Nouvelle dose basée sur les taux*
Hémodialyse intermittente		
Dialyse péritonéale		
Traitement continu de substitution rénale	15 mg/kg	Nouvelle dose basée sur les taux*

*Les temps d'administration et la quantité de vancomycine pour les doses ultérieures dépendent principalement de la modalité du RRT et il est attendu qu'ils soient basés sur les taux sériques de vancomycine obtenus avant l'administration d'une nouvelle dose et sur la fonction rénale résiduelle. Selon le contexte clinique, il peut être approprié d'attendre les résultats des taux de vancomycine avant d'administrer la dose suivante.

Insuffisance hépatique:

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients insuffisants hépatiques.

Grossesse

Des doses significativement plus élevées peuvent être requises pour atteindre des concentrations sériques thérapeutiques chez les femmes enceintes (voir rubrique 4.6).

Patients obèses

Chez les patients obèses, la dose initiale devrait être adaptée individuellement selon le poids corporel total, comme chez les patients non-obèses.

Administration orale

Patients âgés de 12 ans et plus

Traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD): La dose de vancomycine recommandée est de 125 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours pour un premier épisode d' ICD non sévère. Cette dose peut être augmentée à 500 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours en cas d' ICD sévère ou compliquée. La dose maximale journalière ne devrait pas dépasser 2g.

Chez les patients avec récurrences multiples, l'épisode d' ICD en cours peut être traité avec la vancomycine, 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours, suivi soit d'une diminution progressive de la dose, p.ex. en diminuant progressivement jusqu'à 125 mg par jour, ou soit suivi d'un traitement itératif, p.ex., 125-500 mg/jour tous les 2-3 jours pendant au moins 3 semaines.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants âgés de moins de 12 ans

La dose de vancomycine recommandée est de 10 mg/kg par voie orale toutes les 6 heures pendant 10 jours. La dose journalière maximale ne devrait pas dépasser 2 g.

La durée du traitement par vancomycine peut nécessiter d'être adaptée à l'évolution clinique du patient. Dès que possible, l'antibiotique suspecté d'être à l'origine de l'ICD doit être arrêté. Un apport adéquat en liquides et électrolytes devra être effectué.

Surveillance des concentrations sériques de vancomycine

La fréquence du suivi thérapeutique des médicaments (Therapeutic Drug monitoring, TDM) doit être individualisée selon la situation clinique et la réponse au traitement, variant entre un prélèvement par jour qui

pourrait être requis chez certains patients instables au plan hémodynamique à au moins une fois par semaine chez les patients stables répondant au traitement. Chez les patients à fonction rénale normale, il est attendu que la concentration sérique de vancomycine soit mesurée le deuxième jour de traitement, immédiatement avant la dose suivante.

Chez les patients en hémodialyse intermittente, les taux de vancomycine devraient être généralement obtenus avant le début de la séance d'hémodialyse.

Après administration orale, il est attendu que la surveillance des concentrations sériques de vancomycine soit effectuée chez les patients présentant des maladies inflammatoires intestinales (voir rubrique 4.4).

Après administration orale, il est attendu que la surveillance des concentrations sériques de vancomycine soit effectuée chez les patients présentant des maladies inflammatoires intestinales (voir rubrique 4.4).

Il est attendu que les taux sanguins thérapeutiques résiduels de vancomycine soient de 10-20 mg/l, dépendant du site de l'infection et de la sensibilité du pathogène. Des taux résiduels de 15-20 mg/l sont généralement recommandés par les laboratoires cliniques pour mieux couvrir les pathogènes classés comme sensibles avec CMI ≥ 1 mg/L (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Des méthodes basées sur des modèles peuvent être utiles dans la prédiction des doses individuelles requises pour obtenir une ASC appropriée. L'approche modélisée peut être utilisée pour calculer la dose initiale individuelle ainsi que pour les adaptations de doses basées sur les résultats du TDM (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration :

Administration intraveineuse

La vancomycine par voie intraveineuse est généralement administrée en perfusion intermittente et les recommandations de doses présentées dans cette rubrique correspondent à ce type d'administration.

La vancomycine doit être administrée uniquement en perfusion intraveineuse lente d'une durée d'au moins une heure ou à une vitesse maximale de 10 mg/min (choisir la modalité la plus longue) et suffisamment diluée (au moins 100 ml par 500 mg ou au moins 200 ml par 1000 mg) (voir rubrique 4.4).

Les patients nécessitant une restriction hydrique peuvent aussi recevoir une solution de 500 mg/50 ml ou 1000 mg/100 ml, malgré le risque accru de survenue d'effets indésirables liés à la perfusion avec ces concentrations plus élevées.

La perfusion continue de vancomycine peut être envisagée, p. ex., chez les patients ayant une clairance de vancomycine instable.

Administration orale

Le contenu des flacons pour l'administration parentérale peut être utilisé après reconstitution et être donné soit à boire au patient, soit administré par sonde nasogastrique.

Des sirops aromatisants courants peuvent être ajoutés à la solution au moment de l'administration pour en améliorer le goût.

Pour les instructions relatives à la reconstitution/dilution du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (voir rubrique 4.4).

La vancomycine ne doit pas être administrée par voie intramusculaire en raison du risque de nécrose au niveau du site d'administration.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois d'issue fatale peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par vancomycine doit être arrêté immédiatement et les mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Chez les patients traités par vancomycine sur une longue période ou avec d'autres médicaments qui peuvent causer une neutropénie ou une agranulocytose, le taux des leucocytes doit être contrôlé à intervalles réguliers. Il est attendu que tous les patients traités par la vancomycine fassent l'objet périodiquement d'un bilan hématologique, d'analyses d'urines, de tests de la fonction rénale et hépatique.

La vancomycine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des réactions allergiques à la teicoplanine, car des réactions d'hypersensibilité croisée, incluant des chocs anaphylactiques d'issue fatale, peuvent survenir.

Spectre d'activité antibactérienne

La vancomycine a un spectre d'activité antibactérienne limitée à des bactéries à Gram positif. L'utilisation de la vancomycine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement de certains types d'infections sauf si le pathogène identifié est déjà connu comme étant sensible, ou s'il y a une forte suspicion que le(s) pathogène(s) le(s) plus suspecté(s) soi(en)t sensible(s) à la vancomycine.

L'utilisation appropriée de la vancomycine doit tenir compte du spectre d'activité antibactérienne, du profil de sécurité d'emploi et de la pertinence du traitement antibiotique avec la situation du patient.

Ototoxicité

L'ototoxicité, qui peut être transitoire ou permanente (voir rubrique 4.8) a été rapportée chez des patients avec antécédents de surdité, qui ont reçu des doses intraveineuses excessives, ou qui reçoivent un traitement concomitant avec une autre substance active ototoxique comme un aminoglycoside. La vancomycine doit être également évitée chez les patients avec antécédents de perte de l'audition. La surdité peut être précédée par des acouphènes. L'expérience avec d'autres antibiotiques suggère que la surdité puisse être évolutive malgré l'arrêt du traitement. Pour réduire le risque d'ototoxicité, les taux sanguins doivent être contrôlés régulièrement et un contrôle régulier de la fonction auditive est recommandé.

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux lésions auditives. IL est attendu que les fonctions auditive et vestibulaire soient surveillées pendant et après le traitement, et que l'usage concomitant ou séquentiel avec d'autres substances ototoxiques soit évité.

Réactions liées à la perfusion

L'administration rapide en bolus (p.ex. en quelques minutes) peut être associée à une hypotension importante (y compris avec un choc et rarement un arrêt cardiaque), des réactions de type histaminique et une éruption maculo-papuleuse ou érythémateuse ("syndrome de l'homme rouge" ou "syndrome du cou rouge"). La vancomycine doit être perfusée lentement sous forme d'une solution diluée (2,5 à 5,0 mg/ml), à une vitesse ne dépassant pas 10 mg/min et sur une période d'au moins 60 minutes, afin d'éviter des réactions liées aux perfusions rapides. L'arrêt de la perfusion entraîne généralement la disparition rapide de ces réactions. La fréquence des réactions liées à la perfusion (hypotension, éruptions érythémateuses brusques, érythème, urticaire et prurit) augmente en cas d'administration concomitante d'anesthésiques (voir rubrique 4.5). Ces réactions peuvent être réduites en administrant la vancomycine en perfusion sur au moins 60 minutes, avant l'induction anesthésique.

Réactions liées au site d'administration

Une douleur et une thrombophlébite peuvent survenir chez de nombreux patients recevant de la vancomycine administrée par voie intraveineuse et elles sont parfois sévères. La fréquence et la sévérité de la thrombophlébite peuvent être réduites en administrant lentement le médicament sous forme de solution diluée (voir rubrique 4.2) et en variant régulièrement les sites de perfusion.

L'efficacité et la sécurité de la vancomycine n'a pas été établie pour les voies d'administration intra-thécale, intra-lombaire et intra-ventriculaire.

Néphrotoxicité

La vancomycine doit être utilisée avec précaution chez les patients insuffisants rénaux, incluant les patients anuriques, car le risque de développer des effets toxiques est beaucoup plus élevé en présence de concentrations sanguines élevées et prolongées. Le risque de toxicité est plus élevé en cas de fortes concentrations sanguines ou de traitement prolongé.

Un contrôle régulier des taux sanguins de vancomycine est indiqué en cas de traitement à doses élevées et d'utilisation prolongée, en particulier chez les patients présentant un dysfonctionnement

rénal ou une altération de l'audition, ainsi qu'en cas d'administration concomitante de substances néphrotoxiques ou ototoxiques, respectivement (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Population pédiatrique

Les recommandations actuelles de doses pour l'administration intraveineuse dans la population pédiatrique, en particulier pour les enfants âgés de moins de 12 ans, peuvent conduire à des taux sub-thérapeutiques de vancomycine chez un nombre important d'enfants. Cependant, la sécurité de doses élevées de vancomycine n'a pas été complètement évaluée et des doses dépassant 60 mg/kg/jour ne peuvent généralement pas être recommandées.

La vancomycine doit être utilisée avec une prudence particulière chez les nouveau-nés prématurés et les jeunes nourrissons, à cause de leur immaturité rénale et de l'augmentation possible des concentrations sériques de vancomycine. Les concentrations sanguines de vancomycine doivent par conséquent faire l'objet d'un suivi minutieux chez ces enfants. L'administration concomitante de vancomycine et d'anesthésiques a été associée à un erythème et des bouffées congestives de type histaminique chez les enfants. De manière similaire, l'usage concomitant de médicaments néphrotoxiques comme les antibiotiques aminoglycosides, les AINS (p.ex. ibuprofène pour la fermeture du canal artériel persistant) ou l'amphotéricine B est associé à un risque accru de néphrotoxicité (voir rubrique 4.5) et par conséquent un suivi plus fréquent des taux sériques de vancomycine et de la fonction rénale est indiqué.

Utilisation chez les personnes âgées

La diminution naturelle de la filtration glomérulaire liée à l'âge peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de vancomycine si la posologie n'est pas adaptée (voir rubrique 4.2).

Interactions médicamenteuses avec les anesthésiques

La dépression myocardique induite par les anesthésique peut être majorée par la vancomycine. Pendant l'anesthésie, les doses doivent être bien diluées et administrées lentement sous surveillance cardiaque étroite. Il convient de ne pas procéder à des changements de position jusqu'à la fin de la perfusion pour permettre ensuite une adaptation posturale (voir rubrique 4.5).

Entérocologie pseudo-membraneuse

En cas de diarrhée sévère persistante, la possibilité d'une entérocologie pseudo-membraneuse pouvant menacer le pronostic vital doit être prise en compte (voir rubrique 4.8). Les anti-diarrhéiques ne doivent pas être administrés.

Superinfection

L'utilisation prolongée de la vancomycine peut induire la prolifération d'organismes non sensibles. Les patients doivent être attentivement surveillés. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection au cours du traitement.

Réactions cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent engager le pronostic vital ou être mortelles, ont été rapportées en association avec un traitement avec la vancomycine (voir rubrique 4.8). La plupart de ces réactions sont survenues en quelques jours et jusqu'à huit semaines après le début du traitement par la vancomycine.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent être étroitement surveillés en cas de réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la vancomycine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé un SCAR avec l'utilisation de la vancomycine, le traitement par la vancomycine ne doit à aucun moment être redémarré.

Affections oculaires

La vancomycine n'est pas autorisée pour une utilisation intracaméculaire ou intravitréenne, y compris en prophylaxie de l'endophtalmie. Des vasculites rétinienne occlusives hémorragiques (HORV), incluant une perte permanente de la vision, ont été observées dans des cas individuels à la suite de l'utilisation intracaméculaire ou intravitréenne de vancomycine pendant ou après une chirurgie de la cataracte.

Administration orale

L'administration intraveineuse de vancomycine n'est pas efficace pour le traitement des infections à *Clostridium difficile*. Pour cette indication, la vancomycine doit être administrée par voie orale. La recherche de *Clostridium difficile* ou de sa toxine n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins 1 an en raison du taux élevé de colonisation asymptomatique, sauf en cas de diarrhée sévère avec des facteurs de risque de stase telle que la maladie de Hirschsprung, une atrésie anale opérée ou d'autres troubles sévères de la motilité. D'autres étiologies devraient toujours être recherchées et l'entérocolite à *Clostridium difficile* doit être documentée.

Potentiel d'absorption systémique

L'absorption peut être augmentée chez les patients atteints de maladies inflammatoires de la muqueuse intestinale ou de colite pseudo-membraneuse due à *Clostridium difficile*. Ces patients sont à risque de présenter des effets indésirables, surtout en cas d'insuffisance rénale concomitante. Plus l'insuffisance rénale est sévère, plus grand est le risque que surviennent des effets indésirables comme ceux décrits avec l'administration parentérale de vancomycine. Il est attendu que la surveillance des concentrations plasmatiques de vancomycine soit effectuée chez les patients présentant des maladies inflammatoires de la muqueuse intestinale.

Néphrotoxicité

Il est attendu que la surveillance régulière de la fonction rénale soit effectuée chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou chez les patients recevant en association un traitement avec un aminoglycoside ou avec un autre médicament néphrotoxique.

Ototoxicité

Il est attendu que la surveillance régulière de la fonction auditive soit effectuée pour minimiser le risque d'ototoxicité chez les patients atteints d'une perte de l'audition, ou qui reçoivent en association un traitement avec un médicament ototoxique tel qu'un aminoglycoside.

Interactions médicamenteuses avec les médicaments inhibant la motilité gastro-intestinale et les inhibiteurs de la pompe à protons

Les médicaments inhibant la motilité gastro-intestinale doivent être évités et l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons devrait être réévaluée.

Développement des bactéries résistantes au médicament

La vancomycine orale augmente le risque de sélection d'Entérocoques résistants à la vancomycine dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, un usage prudent de la vancomycine orale est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de vancomycine et d'un anesthésique a provoqué un érythème, des bouffées vasomotrices de type histaminique et des réactions anaphylactoïdes (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'anesthésiques peut augmenter la fréquence d'effets indésirables liés à la perfusion. Les effets peuvent être minimisés par l'administration de la vancomycine par perfusion de 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie. Lorsqu'elles sont administrées pendant l'anesthésie, les doses doivent être diluées à 5 mg/ml ou moins et administrées lentement avec une surveillance cardiaque étroite. Les changements de position doivent être retardés jusqu'à ce que la perfusion soit terminée pour permettre l'ajustement postural.

L'administration systémique ou locale simultanée ou séquentielle d'autres médicaments potentiellement ototoxiques ou néphrotoxiques (par exemple amphotéricine B, aminosides, bacitracine, polymyxine B, pipéracilline/tazobactam, colistine, viomycine, cisplatine, Les diurétiques de l'anse et les AINS peuvent augmenter la toxicité de la vancomycine et s'ils doivent être administrés, ils doivent être utilisés avec prudence et faire l'objet d'une surveillance appropriée (voir rubrique 4.4).

Administration orale : il faut considérer l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons et des agents anti-motilité conformément aux directives locales pour le traitement de l'infection par *Clostridium difficile*.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études tératologiques ont été réalisées à une dose 5 fois supérieure à la dose humaine chez le rat et 3 fois supérieure à la dose humaine chez le lapin et n'ont révélé aucun signe de dommage fœtal causé par la vancomycine. Dans un essai clinique contrôlé, les effets ototoxiques et néphrotoxiques potentiels du chlorhydrate de vancomycine sur les nourrissons ont été évalués lorsque le médicament était administré à des femmes enceintes pour des infections staphylococciques graves qui compliquent l'abus de drogues par voie intraveineuse. Du chlorhydrate de vancomycine a été trouvé dans le sang du cordon ombilical. Aucune surdité de perception ou néphrotoxicité due à la vancomycine n'a été observée. Un enfant, dont la mère a reçu de la vancomycine au cours du troisième trimestre, a subi une perte de conduction qui n'était pas due à la vancomycine. Comme la vancomycine n'a été administrée qu'au cours des deuxième et troisième trimestres, on ne sait pas si elle cause des dommages au fœtus. La vancomycine ne doit être administrée pendant la grossesse que lorsque cela est clairement nécessaire et les taux sanguins doivent être soigneusement surveillés pour minimiser le risque de toxicité fœtale. Cependant, il a été signalé que les patientes enceintes peuvent avoir besoin de doses de vancomycine beaucoup plus élevées pour atteindre des concentrations sériques thérapeutiques.

Allaitement

Le chlorhydrate de vancomycine est excrété dans le lait maternel. La prudence est de mise lorsqu'on administre de la vancomycine à une femme qui allaite. Il est peu probable qu'un nourrisson puisse absorber une quantité significative de vancomycine dans son tube digestif.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du chlorhydrate de vancomycine sur la fertilité animale.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'influence de la vancomycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est négligeable.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions cutanées sévères (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET), une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

(DRESS) et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en association avec un traitement par la vancomycine (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents sont la phlébite, les réactions pseudo-allergiques et une éruption érythémateuse brusque de la partie supérieure du corps (« syndrome du cou rouge ») en relation avec des perfusions intraveineuses de vancomycine trop rapides.

Formulations parentérales pour usage oral : L'absorption de la vancomycine par le tractus gastro-intestinal est négligeable. Cependant, une inflammation grave de la muqueuse intestinale, en particulier en combinaison avec une insuffisance rénale, peut provoquer des effets secondaires qui se produisent avec l'administration parentérale de vancomycine.

Tableau des effets indésirables

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables listés ci-après sont définis en utilisant la convention suivante du dictionnaire MedDRA et des classes de système d'organes:

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	
Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique:	
Rare	Neutropénie réversible, agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopénie.
Affections du système immunitaire:	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques
Affections de l'oreille et du labyrinthe:	
Peu fréquent	Perte transitoire ou permanente de l'audition
Rare	Vertiges, acouphènes, étourdissements
Affections cardiaques	
Très rare	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires:	
Fréquent	Baisse de la tension artérielle
Rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:	
Fréquent	Dyspnée, stridor
Affections gastro-intestinales:	
Rare	Nausées
Très rare	Entérocolite pseudomembraneuse
Fréquence indéterminée	Vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	

Fréquent	Eruption érythémateuse brusque de la partie supérieure du corps ("syndrome de l'homme rouge"), exanthème et inflammation des muqueuses, prurit, urticaire
Très rare	Dermatite exfoliatrice, Nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson, dermatose bulleuse à IgA linéaire
Fréquence indéterminée	Eosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)), Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)
Affections du rein et des voies urinaires:	
Fréquent	Insuffisance rénale se manifestant principalement par une augmentation des taux plasmatiques de la créatinine et de l'urée
Rare	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë.
Fréquence indéterminée	Nécrose tubulaire aiguë
Troubles généraux et anomalies du site d'administration:	
Fréquent	Phlébite, rougeur de la partie supérieure du corps et du visa
Rare	Fièvre médicamenteuse, frissons, douleurs et spasmes musculaires des muscles pectoraux et dorsaux

Description des effets indésirables sélectionnés

Une neutropénie réversible débute habituellement une semaine ou plus après le début du traitement intraveineux ou après une dose totale de plus de 25 g.

Pendant ou peu de temps après une perfusion rapide, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris un wheezing peuvent survenir. Les réactions disparaissent à l'arrêt de l'administration, généralement entre 20 minutes et 2 heures. La vancomycine doit être perfusée lentement (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une nécrose peut survenir après une injection intramusculaire.

Des acouphènes, qui peuvent précéder l'apparition d'une surdité, devraient être considérés comme une indication à arrêter le traitement.

L'ototoxicité a été principalement rapportée chez des patients ayant reçu des doses élevées, ou chez ceux recevant en association un traitement avec d'autres médicaments ototoxiques comme un aminoglycoside, ou chez ceux présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou de l'audition.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité est généralement cohérent entre les patients pédiatriques et les patients adultes. La néphrotoxicité a été décrite chez les enfants, généralement en association avec d'autres médicaments néphrotoxiques tels que les aminoglycosides.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

4.9. Surdosage

Des soins de soutien sont conseillés, avec un maintien de la filtration glomérulaire. La vancomycine est peu éliminée du sang par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Un bénéfice limité a été rapporté avec une hémoperfusion sur résine Amberlite XAD-4.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques à usage systémique, antibiotiques glycopeptidiques ; code ATC : J01X A01 pour usage intraveineux

Antidiarrhéiques, Anti-inflammatoires intestinaux/Anti-infectieux, Antibiotiques ; Code ATC : A07AA09 pour usage oral

Mécanisme d'action :

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide tricyclique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries sensibles en se liant avec forte affinité à la terminaison D-alanyl-D-alanine des précurseurs de la paroi cellulaire. Le médicament est bactéricide sur les micro-organismes en division. De surcroît, il bloque la perméabilité de la membrane de la cellule bactérienne et la synthèse d'ARN.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

La vancomycine présente une activité non dépendante de la concentration, avec le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) de concentration divisée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie cible comme principal paramètre prédictif d'efficacité. Sur base de données *in vitro*, de données chez l'animal et de données limitées chez l'homme, un rapport ASC/CMI de 400 a été établi comme étant la valeur cible PK/PD de l'efficacité clinique de la vancomycine. Pour atteindre cette cible lorsque les CMI sont ≥ 1.0 mg/l, un schéma posologique se situant dans la fourchette supérieure et des concentrations sériques résiduelles élevées (15-20 mg/l) sont nécessaires (voir rubrique 4.2).

Mécanisme des résistances :

La résistance acquise aux glycopeptides est plus fréquente chez les entérocoques et est basée sur l'acquisition de plusieurs complexes de gènes *van* qui modifient la cible D-alanyl-D-alanine en D-alanyl-D-lactate ou D-alanyl-D-sérine qui se lie faiblement à la vancomycine. Dans certains pays, une augmentation des cas de résistance est observée en particulier chez les entérocoques; des souches multi-résistantes d' *Enterococcus faecium* sont particulièrement préoccupantes.

Les gènes *van* ont été rarement retrouvés chez *Staphylococcus aureus*, où les modifications de la paroi cellulaire induisent une sensibilité "intermédiaire", qui est le plus souvent hétérogène. Aussi, des souches de *Staphylococcus* résistantes à la méticilline (SARM) avec sensibilité diminuée à la vancomycine ont été rapportées. La sensibilité diminuée ou la résistance à la vancomycine pour *Staphylococcus* n'est pas encore bien élucidée. Plusieurs éléments génétiques et de nombreuses mutations sont nécessaires.

Il n'y a pas de résistance croisée entre la vancomycine et les autres classes d'antibiotiques. Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques glycopeptides, comme la teicoplanine, peut apparaître. Le développement de résistance secondaire en cours de traitement est rare.

Synergie

L'association de la vancomycine à un antibiotique aminoglycoside a un effet synergique sur de nombreuses souches de *Staphylococcus aureus*, streptocoques de groupe D nonentérocoques, entérocoques et streptocoques du groupe *Viridans*. L'association de la vancomycine à une céphalosporine a un effet synergique sur certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* résistantes à l'oxacilline, et l'association de la vancomycine à la rifampicine a un effet synergique sur *Staphylococcus epidermidis* et un effet synergique partiel sur certaines souches de *Staphylococcus aureus*. Comme la vancomycine en association avec une céphalosporine pourrait également avoir un effet antagoniste contre certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* et en association avec la rifampicine un effet antagoniste contre certaines souches de *Staphylococcus aureus*, il serait utile de réaliser préalablement un test de synergie

Il devrait être procédé à des prélèvements pour culture bactérienne afin d'isoler et d'identifier la bactérie causale et déterminer la sensibilité à la vancomycine.

Concentrations critiques La vancomycine est active contre de bactéries à Gram positif, tels que staphylocoques, streptocoques, entérocoques, pneumocoques et clostridies. Les bactéries à Gram négatifs sont résistantes.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la résistance locale, notamment pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable de disposer d'un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. Cette information donne une orientation sur la probabilité qu'un micro-organisme soit sensible à la vancomycine.

Les valeurs seuils des concentrations minimales inhibitrices établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sont comme suit (version 10.0, valable à partir du 2020-01-01):

Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L
Staphylocoques coagulase négative ¹	> 2 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L
Streptocoques des groupes A, B, C et G ¹	> 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 4 mg/L
Anaérobies à Gram positif	> 4 mg/L
Streptocoques du groupe des Viridans	≤ 2 mg/L
<i>Clostridium difficile</i> ²	> 2 mg/L
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/L
	> 2 mg/L

¹ Les isolats non sensibles sont rares ou ne sont pas encore signalés. Le résultat de l'identification et du test de sensibilité aux antimicrobiens sur un tel isolat doit être confirmé et l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence.

² Les points de rupture sont basés sur les valeurs seuils épidémiologiques (ECOFF) et s'appliquent au traitement oral des infections à *C. difficile* par la vancomycine. Il n'existe pas de données cliniques concluantes sur la relation entre la CMI et les résultats.

<u>Espèces habituellement sensibles</u>	
Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la mécitiline Staphylocoques coagulase négative <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>	
Anaérobies <i>Clostridium spp.</i> à l'exclusion de <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<u>Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)</u>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<u>Espèces naturellement résistantes</u>	
Toutes bactéries à gram négatif Aérobies à gram positif <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Lactobacillus</i> hétérofermentaires <i>Leuconostoc spp.</i> <i>Pediococcus spp.</i> <u>Anaérobies</u> <i>Clostridium innocuum</i>	
L'émergence de la résistance à la vancomycine diffère d'un hôpital à l'autre et un laboratoire microbiologique local devrait être consulté pour obtenir des informations locales pertinentes.	

5.2.

Absorption

La
par voie
d'infections systémiques.

Propriétés pharmacocinétiques

vancomycine est administrée
intraveineuse pour le traitement

Chez les patients à fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques moyennes après perfusion intraveineuse de plusieurs doses de 1 g de vancomycine (15 mg/kg) pendant 60 minutes, sont d'environ de 50-60 mg/L, 20-25 mg/L et 5-10 mg/L , immédiatement, 2 heures et 11 heures après la fin de la perfusion, respectivement. Les taux plasmatiques obtenus après plusieurs doses sont similaires à ceux atteints après une dose unique.

La vancomycine n'est pas absorbée généralement dans le sang après administration orale. Cependant, une absorption peut se produire chez les patients présentant une colite (pseudo-membraneuse). Ceci peut conduire à l'accumulation de vancomycine chez les patients présentant également une insuffisance rénale.

Distribution

Le volume de distribution est environ de 60 L/1.73 m² de surface corporelle. A des concentrations sériques de vancomycine de 10 mg/l à 100 mg/l, la liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30-55%, mesurée par ultra-filtration.

La vancomycine diffuse facilement au travers du placenta et est distribuée dans le sang ombilical. Dans le cas de méninges non inflammées, seules de petites quantités de vancomycine traversent la barrière hémato-encéphalique

Biotransformation

Le médicament est faiblement métabolisé. Après administration parentérale, la vancomycine est excrétée par voie rénale par filtration glomérulaire presque entièrement sous forme de substance microbiologiquement active (approx. 75-90% dans les 24 heures).

Élimination

La demi-vie d'élimination de la vancomycine est de 4 à 6 heures chez les patients avec fonction rénale normale, et 2,2 à 3 heures chez les enfants. La clairance plasmatique est de l'ordre de 0,058 L/kg/h et la clairance rénale de l'ordre de 0,048 L/kg/h. Dans les premières 24 heures, approximativement 80% d'une dose administrée de vancomycine est excrétée dans l'urine par filtration glomérulaire. Le dysfonctionnement rénal retarde l'élimination de la vancomycine. Chez les patients anéphriques, la demi-vie moyenne est de 7,5 jours. A cause de l'ototoxicité de la vancomycine, la surveillance des concentrations plasmatiques est indiquée pendant le traitement.

L'excrétion biliaire est peu significative (moins de 5% d'une dose).

Même si la vancomycine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse ou dialyse péritonéale, des cas d'augmentation de la clairance de la vancomycine avec l'hémo perfusion et l'hémofiltration ont été rapportés.

Après administration orale, seulement une fraction de la dose administrée est retrouvée dans l'urine. En revanche, des concentrations élevées de vancomycine sont retrouvées dans les fèces (>3100 mg/kg avec des doses de 2 g/jour).

Linéarité/non-linéarité

La concentration de vancomycine augmente en règle générale de manière proportionnelle à l'augmentation de la dose. Les concentrations plasmatiques obtenues après l'administration de plusieurs doses sont similaires à celles qui sont atteintes après administration d'une dose unique.

Caractéristiques dans des populations particulières

Insuffisance rénale

La vancomycine est principalement éliminée par filtration glomérulaire. Chez les patients avec une défaillance de la fonction rénale, la demi-vie d'élimination terminale de la vancomycine est prolongée et la clairance corporelle totale est diminuée. En conséquence, il est attendu que la dose optimale soit calculée selon les recommandations posologiques mentionnées dans la rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la vancomycine n'est pas modifiée chez les patients avec insuffisance hépatique.

Femmes enceintes

Des doses significativement plus élevées peuvent être requises pour atteindre des concentrations sériques thérapeutiques chez les femmes enceintes (voir rubrique 4.6).

Patients avec excès pondéral

La distribution de la vancomycine peut être modifiée chez les patients présentant un excès pondéral en raison de l'augmentation du volume de distribution, de la clairance rénale et des possibles changements dans la liaison aux protéines plasmatiques. Chez ces sous-populations, les concentrations sériques de vancomycine ont été plus élevées que celles attendues chez les adultes sains de sexe masculin (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la vancomycine a montré une large variabilité inter-individuelle chez les nouveau-nés prématurés et les nouveau-nés à terme. Chez les nouveau-nés, après administration intraveineuse, le volume de distribution de la vancomycine varie entre 0,38 et 0,97 L/kg, similaire aux valeurs de chez l'adulte,

tandis que la clairance varie entre 0,63 et 1,4 ml/kg/min. Le demi-vie varie entre 3,5 et 10 h et est plus longue que chez l'adulte, ce qui reflète les valeurs habituellement plus basses chez le nouveau-né.

Chez les nourrissons et enfants plus âgés, le volume de distribution varie entre 0,26-1,05 L/kg tandis que la clairance varie entre 0,33-1,87 ml/kg/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Bien qu'aucune étude à long terme sur les animaux n'ait été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène, aucun potentiel mutagène de la vancomycine n'a été trouvé dans les tests de laboratoire standard. Aucune étude définitive sur la fertilité n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun.

6.2. Incompatibilités

Le pH de la solution de vancomycine est bas, ce qui peut entraîner une instabilité chimique ou physique en cas de mélange à d'autres produits. Un mélange avec une solution alcaline doit être évité. Chaque solution parentérale doit être inspectée visuellement avant son administration, à la recherche d'un précipité ou d'une coloration.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Poudre conditionnée pour la vente :

2 ans

Concentrat reconstitué :

Pour l'administration par voie intraveineuse, le concentrat doit être dilué davantage immédiatement après reconstitution ; Pour l'administration par voie orale, la stabilité chimique et physique en service du concentré a été démontrée pendant 96 heures entre 2°C et 8°C.

Solution diluée :

D'un point de vue microbiologique et physicochimique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Poudre conditionnée pour la vente :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Concentrat reconstitué et solution diluée

Pour les conditions de conservation du concentrat reconstitué et de la solution diluée, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml en verre de type I muni d'un bouchon chlorobutyle recouvert de silicone de type 1 et d'un bouchon de type « flip-off » gris (aluminium/polypropylène).

Boîte de 1 flacon, 10 x 1 flacon

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit doit être reconstitué et la solution reconstituée doit être diluée avant utilisation.

Préparation du concentrat reconstitué :

Dissoudre le contenu de chaque flacon de 500 mg dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Aspect de la solution diluée :

Solution limpide dénuée de particules.

Un ml de concentrat reconstitué contient 50 mg de chlorhydrate de vancomycine.

Pour les conditions de conservation du concentrat reconstitué, voir rubrique 6.3.

Administration intraveineuse

Préparation de la solution diluée pour perfusion :

Le concentrat reconstitué contenant 50 mg/ml doit être dilué davantage immédiatement après la reconstitution :

Les solvants de dilution utilisables sont les suivants :

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5%), solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) et de glucose à 50 mg/ml (5%) et solution injectable de Ringer Lactate.

Avant l'administration, la solution diluée doit être inspectée visuellement à la recherche de particules et d'une coloration. Seule une solution limpide dépourvue de particules doit être utilisée.

Autres dilutions :

La solution reconstituée contenant 500 mg (50 mg/ml) doit être diluée immédiatement après la reconstitution au moyen d'au moins 100 ml de solvant de dilution.

La concentration dans la solution à diluer pour perfusion ne doit pas excéder 5 mg/ml.

La dose souhaitée doit être administrée par perfusion intraveineuse lente à un débit maximal de 10 mg/minute en au moins 60 minutes.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée, voir paragraphe 6.3.

Administration orale

Le contenu du flacon de 500 mg pour l'administration parentérale peut être utilisé. Une aliquote de 2,5 ml du concentré reconstitué contient 125 mg de chlorhydrate de vancomycine et doit être diluée avec 5 ml d'eau, c'est-à-dire qu'un volume de l'aliquote doit être dilué avec 2 volumes d'eau. La solution diluée peut être donnée à boire au patient ou administrée par sonde nasogastrique.

Des sirops aromatisants peuvent être ajoutés à la solution pendant l'administration pour en améliorer le goût.

Élimination

Flacons à usage unique exclusivement. Tout produit non utilisé doit être éliminé.

Toute solution antibiotique résiduelle ainsi que tous les matériaux qui ont été utilisés pour l'administration doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE398517

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/08/2011

Date de renouvellement de l'autorisation : 12/10/2015

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 11/2021