

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vancomycine Sandoz 500 mg poudre pour solution pour perfusion  
Vancomycine Sandoz 1000 mg poudre pour solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de vancomycine (chlorhydrate), soit l'équivalent de 500 000 UI de vancomycine.

Chaque flacon contient 1 000 mg de vancomycine (chlorhydrate), soit l'équivalent de 1 000 000 UI.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.  
Poudre blanche ou presque blanche.

Après reconstitution, la solution obtenue présente un pH d'environ 3.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

L'utilisation intraveineuse de la solution de vancomycine est indiquée dans le traitement des infections graves potentiellement mortelles, dues à des microorganismes gram-positifs sensibles et qui ne peuvent pas être traitées par d'autres médicaments antimicrobiens efficaces mais moins toxiques, tels que les pénicillines et les céphalosporines, ou qui ne répondent pas à ces autres agents.

La vancomycine est indiquée chez les adultes et les enfants à partir de la naissance.

La vancomycine doit être réservée aux cas pour lesquels l'indication est spécifique, afin de réduire autant que possible les risques d'émergence de résistances.

La vancomycine est indiquée pour toutes les catégories d'âge dans 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,
- pneumonie communautaire (PC),
- pneumonie nosocomiale (PN), y compris pneumonie acquise sous ventilation (PAV),
- endocardite infectieuse.

Les endocardites dus à des entérocoques, à *Streptococcus viridans* ou à *S. bovis* doivent être traitées par une association de vancomycine et d'un aminoglycoside.

La vancomycine est également indiquée pour toutes les catégories d'âge en prophylaxie périopérative contre l'endocardite bactérienne, dans les patients à haut risque de développer l'endocardite bactérienne quand ils subissent des procédures chirurgicales importantes

***Il convient de consulter les lignes directrices officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.***

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

Selon les cas, la vancomycine doit être administrée en association avec d'autres agents antibactériens.

La dose initiale doit être basée sur le poids corporel total. Les ajustements de doses ultérieurs doivent être basés sur les concentrations sériques pour atteindre les concentrations thérapeutiques ciblées. Il faut tenir compte de la fonction rénale pour la détermination des doses ultérieures et des intervalles d'administration.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

#### *Patients âgés de 12 ans et plus :*

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

Chez les patients gravement malades, une dose d'attaque de 25 à 30 mg/kg de poids corporel peut être utilisée pour atteindre plus rapidement la concentration sérique minimale ciblée de la vancomycine.

#### *Nourrissons et enfants âgés d'un mois à moins de 12 ans :*

La posologie intraveineuse recommandée est de 10 à 15 mg/kg de poids corporel, toutes les 6 heures.

#### *Nouveau-nés à terme (du jour de la naissance à 27 jours postnatal) et nouveau-nés prématurés (du jour de la naissance à la date d'accouchement prévue plus 27 jours)*

Pour déterminer la posologie pour les nouveau-nés, il convient de demander l'avis d'un médecin expérimenté dans le traitement des nouveau-nés. Une possibilité de posologie de la vancomycine chez les nouveau-nés est présentée dans le tableau ci-dessous : (voir rubrique 4.4)

<b>APM (semaines)</b>	<b>Dose (mg/kg)</b>	<b>Intervalle d'administration (h)</b>
<u>&lt; 29</u>	<u>15</u>	<u>24</u>
<u>29 – 35</u>	<u>15</u>	<u>12</u>
<u>&gt; 35</u>	<u>15</u>	<u>8</u>

APM : âge post-menstruel [(le lapse de temps écoulé entre le premier jour de la dernière période menstruelle et la naissance de l'enfant (âge gestationnel) plus le temps écoulé après la naissance (âge postnatal)].

#### *Durée du traitement*

La durée de traitement suggérée est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans tous les cas, la durée de traitement doit être adaptée au type et à la sévérité de l'infection, ainsi qu'à la réponse clinique de l'individu au traitement.

Indication	Durée du traitement
Infections compliquées de la peau et des tissus mous - Non nécrosantes - Nécrosantes	7 à 14 jours 4 à 6 semaines*
Infections des os et des articulations	4 à 6 semaines**
Pneumonie communautaire	7 à 14 jours
Pneumonie nosocomiale, y compris pneumonie acquise sous ventilation	7 à 14 jours
Endocardite infectieuse	4 à 6 semaines***

\*Poursuite du traitement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus besoin de parer la plaie, l'état du patient s'améliore et que le patient soit apyrétique depuis 48 à 72 heures.

\*\*Des durées plus longues de suppression de traitement par antibiotiques appropriés doivent être envisagées en cas d'infections de la prothèse articulaire.

\*\*\*La durée et le besoin d'un traitement concomitant se basent sur le type de valve utilisé et de l'organisme du patient.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées :*

La réduction de la fonction rénale liée à l'âge peut imposer le choix de doses d'entretien plus faibles.

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'une insuffisance rénale, il faut envisager l'administration d'une dose initiale suivie de concentrations sériques minimales de la vancomycine plutôt qu'un schéma posologique prévu, en particulier chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou chez ceux sous traitement substitutif de l'insuffisance rénale (TSR) en raison du grand nombre de facteurs différents qui peuvent modifier les concentrations de vancomycine chez eux.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, il ne faut pas diminuer la dose de départ. En cas d'insuffisance rénale sévère, il vaut mieux prolonger l'intervalle d'administration que d'administrer des doses quotidiennes plus faibles.

Il convient d'accorder une attention particulière à l'administration concomitante de médicaments susceptibles de diminuer la clairance de la vancomycine et/ou de potentialiser ses effets indésirables (voir rubrique 4.4).

La vancomycine est difficilement dialysable par hémodialyse intermittente. Toutefois, l'utilisation de membranes à haut flux et d'un traitement substitutif continu de l'insuffisance rénale (TSCR) augmente la clairance de la vancomycine et nécessite, généralement, une posologie de substitution (habituellement après la séance d'hémodialyse en cas d'hémodialyse intermittente).

#### *Adultes*

Les ajustements de doses chez les patients adultes peuvent être basés sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG) calculée selon la formule suivante :

Hommes :  $[\text{Poids (kg)} \times 140 - \text{âge (années)}] / 72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}$

Femmes :  $0,85 \times \text{valeur calculée selon la formule susmentionnée.}$

La dose initiale habituelle pour les patients adultes est de 15 à 20 mg/kg qui peut être administrée toutes les 24 heures chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et

49 ml/min. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.) ou chez ceux sous traitement substitutif de l'insuffisance rénale, le moment approprié et la quantité de doses suivantes administrées dépendent en grande partie de la modalité du TSR et doivent s'appuyer sur les concentrations sériques minimales de la vancomycine et la fonction rénale résiduelle (voir rubrique 4.4). En fonction de l'état clinique du patient, il conviendrait d'envisager la suspension de la dose suivante en attendant les résultats relatifs aux concentrations de la vancomycine.

Chez le patient, dans un état critique, souffrant d'une insuffisance rénale, la dose de charge initiale (25 à 30 mg/kg) ne doit pas être diminuée.

#### *Population pédiatrique*

Les ajustements de doses chez les patients pédiatriques âgés d'un an et plus peuvent être basés sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG) selon la formule de Schwartz révisée :

$$eDFG \text{ (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = (\text{taille en cm} \times 0,413) / \text{créatinine sérique (mg/dl)}$$

$$eDFG \text{ (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = (\text{taille en cm} \times 36,2) / \text{créatinine sérique (\mu mol/l)}$$

Pour les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins d'un an, il convient de demander l'avis d'un médecin spécialisé en pédiatrie, étant donné que la formule de Schwartz ne s'applique pas à leurs cas.

Les recommandations posologiques indicatives pour la population pédiatrique sont présentées dans le tableau figurant ci-dessous. Elles suivent les mêmes principes que ceux des patients adultes.

DFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	Dose par voie 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 en fonction des concentrations*
Hémodialyse intermittente		
Dialyse péritonéale		
Traitement substitutif continu de l'insuffisance rénale	15 mg/kg	Nouvelle dose en fonction des concentrations *

\*Le moment approprié et la quantité de doses suivantes dépendent en grande partie de la modalité du TSR et doivent s'appuyer sur les concentrations sériques de vancomycine obtenues avant l'administration de dose et la fonction rénale résiduelle. En fonction de l'état clinique du patient, il convient d'envisager la suspension de la dose suivante en attendant l'obtention des résultats relatifs aux concentrations de la vancomycine.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

#### *Grossesse*

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

### *Patients obèses :*

Chez les patients obèses, la dose initiale doit être adaptée au cas par cas selon le poids corporel total comme chez les patients non obèses.

### Surveillance des concentrations sériques de vancomycine

La fréquence relative à la pharmacovigilance thérapeutique (PVT) doit être traitée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient et de la réponse au traitement, allant de l'échantillonnage quotidien qui peut être nécessaire chez certains patients hémodynamiquement instables à au moins une fois par semaine chez les patients stables présentant une réponse au traitement. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la concentration sérique de vancomycine doit être surveillée le deuxième jour du traitement, juste avant l'administration de la dose suivante.

Chez les patients sous hémodialyse intermittente, les résultats des concentrations de vancomycine doivent généralement être obtenus avant la début de la séance d'hémodialyse.

Après l'administration du traitement par voie orale, il faut surveiller les concentrations de vancomycines chez les patients présentant des troubles intestinaux inflammatoires (voir rubrique 4.4).

Les concentrations thérapeutiques minimales de vancomycine dans le sang doivent normalement aller de 10 à 20 mg/l, en fonction du foyer de l'infection et de la sensibilité de l'agent pathogène. Les valeurs minimales allant de 15 à 20 mg/l sont généralement recommandées par les laboratoires d'analyses pour mieux couvrir les agents pathogènes sensibles avec la CMI  $\geq 1$  mg/l (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les méthodes fondées sur des modèles peuvent être utiles pour prévoir les exigences en matière de dose individuelle en vue d'atteindre une AUC suffisante. L'approche basée sur des modèles peut être utilisée à la fois pour calculer la dose de départ personnalisée et les ajustements de doses basés sur les résultats de la PVT (voir rubrique 5.1).

### Mode d'administration

#### Administration par voie IV

La vancomycine est généralement administrée par voie IV en tant que perfusion intermittente. Les recommandations posologiques, figurant dans cette rubrique, relatives à l'administration par voie intraveineuse correspondent à ce type d'administration.

La vancomycine ne doit être administrée que par perfusion intraveineuse lente, sur une durée d'au moins une heure ou à un débit maximum de 10 mg/min. (quel que soit la durée la plus longue), qui est suffisamment diluée (au moins 100 ml par 500 mg ou au moins 200 ml par 100 mg) (voir rubrique 4.4).

Les patients dont l'absorption de liquide doit être limitée peuvent, également, recevoir une solution de 500 mg/50 ml ou 1000 mg/100 ml, bien que le risque d'apparition d'effets indésirables liés à la perfusion puisse augmenter avec ces concentrations plus élevées.

Pour obtenir les instructions sur la reconstitution du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

Une perfusion de vancomycine en continu peut être envisagée, p. ex. chez les patients présentant une clairance de la vancomycine instable.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4)

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ou parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par vancomycine doit être immédiatement interrompu et des mesures d'urgence adéquates doivent être prises.

Il convient de surveiller régulièrement la numération leucocytaire chez les patients recevant le traitement par vancomycine sur une période à plus long terme ou en association avec d'autres médicaments, susceptibles de provoquer une neutropénie ou une agranulocytose. Tous les patients recevant un traitement par vancomycine doivent subir régulièrement des bilans hématologiques, des analyses d'urine, ainsi que des examens des fonctions hépatique et rénale.

La vancomycine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des réactions allergiques à la teicoplanine, car des réactions hypersensibilité croisée, y compris un choc anaphylactique fatal, peuvent survenir.

#### Spectre d'activité antibactérienne

La vancomycine présente un spectre d'activité antibactérienne limitée aux organismes à Gram positif. Elle ne convient pas pour être utilisée en monothérapie pour le traitement de certains types d'infections à moins que l'agent pathogène ne soit déjà documenté et connu pour être sensible à la vancomycine ou qu'il existe une forte suspicion pour que l'(les)agent(s) pathogène(s) conviennent au traitement par vancomycine.

Pour une utilisation rationnelle de la vancomycine, il faut tenir compte du spectre d'activité antibactérienne, du profil d'innocuité et de la pertinence du traitement antibactérien de référence pour traiter le patient.

#### Ototoxicité

Une ototoxicité, transitoire ou définitive (voir rubrique 4.8), a été signalée chez des patients déjà atteints de surdité ou qui recevaient des doses intraveineuses excessives ou encore qui étaient traités simultanément par une autre substance active ototoxique, telle qu'un aminoglycoside. L'utilisation de la vancomycine doit également être évitée chez les patients ayant des antécédents de surdité. La surdité peut être précédée d'acouphènes. L'expérience acquise avec d'autres antibiotiques laisse penser que cette surdité peut continuer à s'aggraver malgré l'arrêt du traitement. Pour réduire le risque

d'ototoxicité, il faut régulièrement déterminer les taux sanguins, et un examen périodique de la fonction auditive est recommandé.

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux lésions auditives et doivent donc régulièrement faire contrôler leurs fonctions auditives et vestibulaires pendant et après le traitement. L'usage concomitant ou successif d'autres substances ototoxiques doit être évité.

#### Réactions liées à la perfusion

L'administration rapide en bolus (c'est-à-dire en quelques minutes) peut être associée à l'apparition d'une hypotension profonde (pouvant entraîner un choc, et, rarement, un arrêt cardiaque), des réactions de type histaminique et une éruption maculopapuleuse ou érythémateuse (érythrodermie du syndrome de Sézary – « red man's syndrome »). La vancomycine doit être perfusée lentement en solution diluée (2,5 à 5,0 g/l), à un débit égal ou inférieur à 10 mg/min et en au moins 60 minutes pour éviter les réactions liées aux perfusions rapides. L'arrêt de la perfusion entraîne habituellement une prompt disparition de ces manifestations.

La fréquence d'apparition de réactions liées à la perfusion (hypotension, rougeurs, érythème, urticaire et prurit) augmente en cas d'administration concomitante d'agents anesthésiques (voir rubrique 4.5). Il est toutefois possible de diminuer ces effets en administrant la vancomycine par perfusion sur une durée d'au moins 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie.

#### 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.

#### 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).

#### Affections oculaires

La vancomycine n'est pas autorisée pour une utilisation intracaméculaire ou intravitréenne, y compris en prophylaxie de l'endophtalmie.

Des vasculites rétinienes occlusives hémorragiques (HORV), incluant une perte permanente de la vision, ont été observées dans des cas individuels à la suite de l'utilisation intracamaulaire ou intravitree de vancomycine pendant ou après une chirurgie de la cataracte.

#### Réactions liées au site d'administration

Des douleurs et une thrombophlébite peuvent survenir chez de nombreux patients recevant de la vancomycine par voie intraveineuse et celles-ci peuvent parfois être sévères. La fréquence et la sévérité de la thrombophlébite peuvent être réduites au minimum en administrant le médicament lentement sous forme de solution diluée (voir rubrique 4.2) et en variant régulièrement les sites de perfusion.

L'efficacité et l'innocuité de la vancomycine n'ont pas encore été établies pour les voies d'administration intrathécale, intralombaire et intraventriculaire.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ototoxiques

L'administration concomitante ou séquentielle de vancomycine et d'autres substances actives potentiellement neurotoxiques ou/et néphrotoxiques, dont en particulier la gentamycine, l'amphotéricine B, la streptomycine, la néomycine, la kanamycine, l'amikacine, la tobramycine, la viomycine, la bacitracine, la polymyxine B, la colistine, le cisplatine et le pipéracilline / tazobactam, peut renforcer la néphrotoxicité et/ou l'ototoxicité de la vancomycine et impose dès lors une surveillance étroite du patient (voir rubrique 4.4).

Du fait d'une action synergique dans ces cas (p. ex. avec la gentamycine), la posologie maximum de la vancomycine doit être limitée à 500 mg toutes les 8 heures.

#### Anesthésiques

L'administration concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques a été associée à l'apparition d'un érythème, de bouffées vasocongestives de type histaminique et de réactions anaphylactoïdes. Ces manifestations peuvent être atténuées si la vancomycine est administrée en 60 minutes, avant l'induction de l'anesthésie.

#### Relaxants musculaires

Si de la vancomycine est administrée pendant ou directement après une intervention chirurgicale, l'effet (bloc neuromusculaire) des relaxants musculaires (tels que la succinylcholine) utilisés en concomitance peut être renforcé et prolongé.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse :

Les données d'innocuité concernant l'utilisation de la vancomycine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études portant sur la toxicité sur la reproduction des animaux n'ont pas mis en évidence d'effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus ni sur l'évolution de la gestation (voir rubrique 5.3).

Toutefois, la vancomycine pénètre dans le placenta, et on ne peut donc exclure un éventuel risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité embryonnaires et néonatales. Cet antibiotique ne doit être administré

pendant la grossesse que s'il est manifestement indispensable et après une évaluation approfondie du rapport risque/bénéfice.

#### Allaitement :

La vancomycine est excrétée dans le lait humain et ne doit donc être utilisée pendant la période d'allaitement qu'en cas d'échec d'autres antibiotiques. Elle sera administrée avec précaution aux mères qui allaitent, étant donné le risque de réactions indésirables chez le nourrisson (perturbations de la flore intestinale et diarrhée, colonisation par des champignons de type levure, voire sensibilisation). Si l'administration de ce médicament est importante pour la mère qui allaite, il convient d'envisager l'arrêt de l'allaitement.

#### Fertilité :

Aucune étude de fécondité n'a été menée, voir rubrique 5.3.

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

La vancomycine n'influe pas ou de façon négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus fréquents sont des phlébites, des réactions pseudo-allergiques et un rougissement de la partie supérieure du corps (« syndrome du cou rouge ») liés à l'administration par voie intraveineuse trop rapide de la vancomycine.

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).

Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous sont définies conformément aux conventions et aux données MedDRA des classes de systèmes d'organes :

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

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : neutropénie réversible, agranulocytose, éosinophilie, thrombopénie, pancytopenie

#### Affections du système immunitaire

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques.

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

*Peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$  à  $\leq 1/1\ 00$ ) : perte d'audition transitoire ou définitive.

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : vertiges, acouphènes, étourdissement.

#### Affections cardiaques

*Très rare* ( $\leq 1/10\ 000$ ) : arrêt cardiaque.

#### Affections vasculaires

*Fréquent* ( $> 1/100$  à  $\leq 1/10$ ) : baisse de la tension artérielle.

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : vascularite.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Fréquent* ( $> 1/100$  à  $\leq 1/10$ ) : dyspnée, stridor.

#### Affections gastro-intestinales

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : nausées.

*Très rare* ( $\leq 1/10\ 000$ ) : entérocolite pseudomembraneuse.

*Fréquence indéterminée* : vomissements, diarrhée

#### Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

*Fréquent* ( $> 1/100$  à  $\leq 1/10$ ) : rougissement de la partie supérieure du corps (« syndrome de l'homme rouge »), exanthème et inflammation des muqueuses, prurit, urticaire.

*Très rare* ( $\leq 1/10\ 000$ ) : dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, dermatose bulleuse à IgA linéaire<sup>5</sup>, nécrolyse épidermique toxique (NET).

*Fréquence indéterminée* : éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

#### Affections du rein et des voies urinaires

*Fréquent* ( $> 1/100$  à  $\leq 1/10$ ) : insuffisance rénale se traduisant au départ par une élévation des taux sériques de créatinine ou d'urée.

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë.

*Fréquence indéterminée* : nécrose tubulaire aiguë

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Fréquent* ( $> 1/100$  à  $\leq 1/10$ ) : phlébite, rougissement de la portion supérieure du corps et du visage.

*Rare* ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) : fièvre médicamenteuse, tremblement, douleurs et spasmes au niveau de la poitrine et des muscles du dos.

#### Description des effets indésirables

La neutropénie réversible apparaît généralement une semaine ou plus après le début du traitement administré par voie intraveineuse ou après l'administration d'une dose totale supérieure à 25 g.

Pendant ou peu après une perfusion rapide, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes comprenant une respiration sifflante, peuvent se produire. Elles s'apaisent quand l'administration est arrêtée, généralement au bout de 20 minutes à 2 heures.

La vancomycine doit être perfusée lentement (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une nécrose est susceptible d'apparaître après l'injection par voie intramusculaire.

Des acouphènes peuvent éventuellement précéder le début d'une surdité. C'est pourquoi, ils doivent être considérés comme une indication pour arrêter le traitement.

Une ototoxicité a été signalée, principalement chez des patients qui avaient reçu de hautes doses ou chez ceux sous un traitement concomitant par d'autres médicaments ototoxiques, tels que les aminosides ou chez ceux qui présentaient au départ une altération de la fonction rénale ou de l'audition.

#### Population pédiatrique

Le profil d'innocuité est généralement homogène entre les enfants et les patients adultes. Une néphrotoxicité a été décrite chez les enfants, habituellement en association avec d'autres agents néphrotoxiques, tels que les aminosides.

#### 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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> Division Vigilance: Site internet: <a href="http://www.notifierunefetindesirable.be">www.notifierunefetindesirable.be</a> e-mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

## 4.9 Surdosage

Une toxicité par surdosage a été signalée.

#### Population pédiatrique

L'injection de 500 mg IV à un enfant de 2 ans a provoqué une intoxication létale.

L'administration d'une quantité totale de 56 g sur 10 jours à un adulte a entraîné une insuffisance rénale. Dans certaines conditions à haut risque (p. ex. une insuffisance rénale sévère), une forte élévation des taux sériques et des effets oto- et néphrotoxiques peut survenir.

#### *Mesures à prendre en cas de surdosage*

- On ne connaît pas d'antidote spécifique.
- Un traitement symptomatique s'impose, ainsi que le maintien de la fonction rénale.
- La vancomycine est faiblement extraite du sang par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Une hémofiltration ou une hémoperfusion à l'aide de résines de type polysulfone ont été utilisées pour réduire les concentrations sériques de vancomycine.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

### *Propriétés générales*

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens glycopeptidiques, code ATC : J01XA01.

### Mécanisme d'action

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique tricyclique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries sensibles en se liant avec une forte affinité à la terminaison D-alanyl-D-alanine des précurseurs de la paroi cellulaire. Le médicament est lentement bactéricide pour les microorganismes se divisant. Elle altère en outre la perméabilité de la membrane cellulaire des bactéries, ainsi que la synthèse de l'ARN.

### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

La vancomycine présente une activité indépendante de la concentration avec l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration divisée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'organisme cible comme principal paramètre prédictif de l'efficacité. Sur la base des données animales et de certaines données humaines limitées obtenues *in vitro*, 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 l'intervalle supérieur et des concentrations sériques minimales (15 à 20 mg/l) sont nécessaires (voir rubrique 4.2).

### Mécanisme de résistance

La résistance acquise aux glycopeptides est plus courante chez les entérocoques et provient de l'acquisition de divers complexes génétiques de type *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, on observe une multiplication des cas de résistance, en particulier parmi les entérocoques ; le développement de souches multi-résistantes d'*Enterococcus faecium* est particulièrement préoccupant.

Des gènes *van* ont rarement été découverts chez *Staphylococcus aureus*, dont les modifications structurelles de la paroi cellulaire provoquent une sensibilité « intermédiaire », le plus souvent hétérogène. Des souches de staphylocoques résistantes à la méticilline (SARM) ont également été signalées ayant une sensibilité réduite à la vancomycine. Cette sensibilité réduite ou résistance à la vancomycine chez *Staphylococcus* est encore mal comprise. Plusieurs éléments génétiques et mutations sont nécessaires.

On n'observe aucune résistance croisée entre la vancomycine et d'autres antibiotiques. Il existe une résistance croisée avec d'autres antibiotiques glycopeptidiques, tels que la teicoplanine. L'apparition secondaire d'une résistance en cours de traitement est rare.

### Synergie

L'association de vancomycine avec un antibiotique aminoglycoside exerce un effet synergique contre de nombreuses souches de *Staphylococcus aureus*, de streptocoques non entérocoquiques du groupe D, d'entérocoques et de streptocoques du groupe *Viridans*. La combinaison de vancomycine et d'une céphalosporine agit en synergie contre certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* résistant à l'oxacilline, et celle de vancomycine et de rifampicine contre *Staphylococcus epidermidis* et, partiellement, contre certaines souches de *Staphylococcus aureus*. Etant donné que l'association de

vancomycine et d'une céphalosporine peut également déployer un effet antagoniste contre certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* souches et qu'il en est de même pour celle de vancomycine et de rifampicine vis-à-vis de souches de *Staphylococcus aureus*, il est utile de rechercher la synergie décrite.

Il convient de prélever des échantillons en vue d'une culture bactérienne pour isoler et identifier les organismes responsables et déterminer leur sensibilité à la vancomycine.

### Seuils de sensibilité

La vancomycine est active contre les bactéries à Gram positif, telles que les staphylocoques, streptocoques, entérocoques, pneumocoques et clostridia. Les bactéries à Gram négatif sont résistantes.

La prévalence d'une résistance acquise peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces, et des renseignements locaux sur les résistances sont donc souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, il faut consulter un expert, quand la prévalence locale d'une résistance est telle qu'elle met en doute l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infection. Cette information ne fournit qu'une indication concernant la possibilité pour que les microorganismes soient sensibles à la vancomycine.

Les seuils relatifs à la concentration inhibitrice minimale (CMI) établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) sont les suivants :

	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Staphylocoques à coagulase négative <sup>1</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptocoques des groupes A, B, C et G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Anaérobies à Gram positif	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup>S. aureus avec les valeurs de la CMI pour la vancomycine de 2 mg/l sont à la limite de la distribution de type sauvage. De plus, il peut y avoir une altération de la réponse clinique.

<b>Espèces fréquemment sensibles</b>
<b>Gram-positif</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Staphylocoques résistants à la méthicilline
Staphylocoques dorés à coagulase négatif
<i>Staphylococcus spp</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus spp</i>
<i>Enterococcus spp</i>
<b>Espèces anaérobies</b>
<i>Clostridium spp. sauf Clostridium innocuum</i>
<i>Eubacterium spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser un problème</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Organismes résistants par nature</b>
Toutes les bactéries à Gram négatif

**Espèces aérobies à Gram positif**

*Erysipelothrix rhusiopathiae*,  
*Heterofermentative Lactobacillus*,  
*Leuconostoc spp*  
*Pediococcus spp*

**Espèces anaérobies**

*Clostridium innocuum*

L'apparition de la résistance à la vancomycine diffère d'un hôpital à l'autre. C'est pourquoi, il faut contacter un laboratoire de microbiologie local pour obtenir des informations pertinentes et locales à ce sujet.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La vancomycine est administrée par voie intraveineuse pour le traitement d'infections systémiques. Pour les patients présentant une fonction rénale normale, une perfusion par voie intraveineuse de plusieurs doses d'1 g de vancomycine (15 mg/kg) en 60 minutes engendre immédiatement des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 50 à 60 mg/l, 20 à 25 mg/l et 5 à 10 mg/l, respectivement, 2 heures et 11 heures après la fin de la perfusion. Les concentrations plasmatiques obtenues après l'administration de plusieurs doses sont semblables à celles obtenues après l'administration d'une dose unique.

### Distribution

Le volume de distribution est d'environ 60 l/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. À des concentrations sériques de vancomycine de 10 mg/l à 100 mg/l, la liaison du médicament aux protéines plasmatiques, mesurée par ultra-filtration, varie d'environ 30 à 55 %.

La vancomycine se diffuse facilement à travers le placenta et est distribuée dans le sang de cordon. Si les méninges ne sont pas enflammées, la vancomycine ne traverse que faiblement la barrière hémato-encéphalique.

### Biotransformation

Le médicament est très peu métabolisé. Après l'administration par voie parentérale, il est excrété presque entièrement, en tant que substance active sur le plan microbiologique (env. 75 à 90 % en l'espace de 24 heures) par filtration glomérulaire via les reins.

### Élimination

La demi-vie d'élimination de la vancomycine est de 4 à 6 heures chez les patients à fonction rénale normale, et de 2,2 à 3 heures chez les enfants. La clairance plasmatique est d'environ 0,058 l/kg/h et la clairance rénale d'environ 0,048 l/kg/h. Au cours des premières 24 heures, environ 80 % de la dose de vancomycine administrée est excrétée dans les urines par filtration glomérulaire. Une insuffisance rénale retarde l'excrétion de la vancomycine. Chez les patients anéphriques, la demi-vie moyenne est de 7,5 jours. L'ototoxicité de la vancomycine justifie une surveillance des concentrations plasmatiques dans de tels cas.

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

Bien que la vancomycine ne soit pas éliminée de manière efficace par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale, une augmentation de la clairance de la vancomycine a été signalée en cas d'hémo-perfusion et d'hémo-filtration.

#### Linéarité/non-linéarité

La concentration de la vancomycine augmente généralement proportionnellement à l'augmentation de la dose. Les concentrations plasmatiques, au cours de l'administration de plusieurs doses de médicament, sont semblables à celles obtenues après l'administration d'une dose unique.

#### Caractéristiques de certains groupes

##### *Insuffisance rénale*

La vancomycine est principalement éliminée par filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, la demi-vie d'élimination terminale de la vancomycine est allongée et la clairance corporelle totale est réduite. Par conséquent, il faut calculer la dose optimale conforme aux recommandations en matière de posologie fournies à la rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration.

##### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de la vancomycine n'est pas altérée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

##### *Femmes enceintes :*

Une augmentation significative des doses peut être nécessaire pour obtenir des concentrations sériques thérapeutiques chez les femmes enceintes (voir rubrique 4.6).

##### *Patients en surcharge pondérale*

La distribution de la vancomycine peut être altérée chez les patients en surcharge pondérale en raison de l'augmentation du volume de distribution de la clairance rénale et des modifications éventuelles au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques. Dans ces sous-populations, les concentrations sériques de la vancomycine étaient plus élevées que prévues chez les adultes sains de sexe masculin (voir rubrique 4.2).

##### *Population pédiatrique*

La PK de la vancomycine a montré une importante variabilité inter-individuelle chez les nouveau-nés prématurés et à terme. Chez les nouveau-nés, après l'administration par voie intraveineuse du médicament, le volume de distribution de la vancomycine varie entre 0,63 et 1,4 ml/kg/min. Les demi-vies varient entre 3,5 et 10 heures et sont plus longues que celles des adultes, traduisant des valeurs généralement plus basses de la clairance chez les nouveau-nés.

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des données limitées concernant les effets mutagènes montrent des résultats négatifs ; on ne dispose pas d'études animales à long terme portant sur le pouvoir cancérogène. Lors d'études de

tératogénicité, au cours desquelles des rats et des lapins avaient reçu des doses avoisinant celles prescrites à l'être humain en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), aucun effet tératogène direct ou indirect n'a été observé.

Aucune étude animale n'a porté sur l'utilisation pendant la période péri- et postnatale ni sur les effets exercés sur la fertilité.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Aucun

### **6.2 Incompatibilités**

La solution de vancomycine présente une faible valeur de pH. Cette propriété peut entraîner une instabilité chimique ou physique en cas de mélange avec d'autres substances. Chaque solution parentérale doit donc faire l'objet d'un examen visuel à la recherche d'un précipité et d'un changement de couleur avant d'être utilisée.

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

#### **Association thérapeutique**

En cas d'association thérapeutique de vancomycine et d'autres agents antibiotiques / chimiothérapeutiques, les préparations doivent être administrées séparément.

Les solutions de vancomycine et d'antibiotiques de type bêtalactame se sont révélées physiquement incompatibles. La probabilité de précipitation s'accroît à mesure de l'augmentation des concentrations de vancomycine. Il est recommandé de rincer correctement les tubulures de perfusion entre les différentes administrations de ces antibiotiques. Il est également conseillé de diluer les solutions de vancomycine jusqu'à une concentration égale ou inférieure à 5 mg/ml.

### **6.3 Durée de conservation**

Poudre :  
2 ans

Solution reconstituée :  
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C et 96 heures entre 2 et 8°C.

Solution diluée :  
Les solutions pour perfusion diluées jusqu'à une concentration de 5 mg/ml à l'aide d'une solution de glucose à 5 % pour injection ou d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection restent chimiquement et physiquement stables au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant 48 heures ou à 25°C pendant 24 heures.

Les solutions pour perfusion diluées jusqu'à une concentration de 5 mg/ml à l'aide d'une solution de glucose à 5 % pour injection + d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection restent chimiquement et physiquement stables au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant 48 heures ou à 25°C pendant 24 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservations effectives avant son utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 2-8°C, à moins que la reconstitution/dilution ait été effectuée dans des conditions aseptisées contrôlées et validées.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Poudre :

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

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

**Vancomycine Sandoz 500 mg poudre pour solution pour perfusion** : Flacon de verre incolore de type I de 15 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'un opercule type flip-off de plastique/aluminium.

**Vancomycine Sandoz 1000 mg poudre pour solution pour perfusion** : Flacon de verre incolore de type I de 25 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'un opercule type flip-off de plastique/aluminium.

Présentations : 1, 5, 10 et 100 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Le produit doit être reconstitué, et le concentré qui en résulte doit ensuite être dilué avant d'être utilisé.

##### **Préparation de la solution reconstituée**

Dissoudre Vancomycine Sandoz 500 mg Poudre pour solution pour perfusion dans 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables

Dissoudre Vancomycine Sandoz 1 000 mg Poudre pour solution pour perfusion dans 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables.

Un ml de solution reconstituée contient 50 mg de vancomycine.

##### **Aspect de la solution reconstituée**

Après sa reconstitution, la solution est limpide et incolore à légèrement jaune-brun, et elle ne contient aucune particule visible.

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

### **Préparation de la solution diluée pour perfusion définitive**

Les solutions reconstituées contenant 50 mg/ml de vancomycine doivent encore être diluées.

*Les diluants appropriés sont :*

une solution de glucose à 5 % pour injection ou

une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou

une solution de glucose à 5 % pour injection, additionnée d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

### ***Perfusion intermittente :***

La solution reconstituée contenant 500 mg de vancomycine (50 mg/ml) doit encore être diluée à l'aide d'au moins 100 ml de diluant (jusqu'à une concentration de 5mg/ml).

La solution reconstituée contenant 1 000 mg de vancomycine (50 mg/ml) doit encore être diluée à l'aide d'au moins 200 ml de diluant (jusqu'à une concentration de 5mg/ml).

La concentration de vancomycine dans la solution pour perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/ml.

La dose souhaitée doit être administrée lentement par voie intraveineuse à un débit maximum de 10 mg/minute, pendant une période minimum de 60 minutes ou même plus longtemps.

### ***Perfusion continue :***

Ce mode d'administration ne doit être utilisé que si un traitement par perfusion intermittente est impossible. Diluer 1 000 mg à 2 000 mg de vancomycine dissoute dans une quantité suffisante d'un des diluants appropriés cités ci-dessus et les administrer en goutte-à-goutte, de façon à ce que le patient reçoive la dose quotidienne prescrite, en 24 heures.

### **Aspect de la solution diluée**

Après sa dilution, la solution est limpide et incolore, et elle ne contient aucune particule visible.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

Avant leur administration, les solutions reconstituées et diluées doivent faire l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules et d'un changement de couleur. Il ne faut utiliser que des solutions limpides, incolores et exemptes de particules.

### **Élimination**

Les flacons sont à usage unique. Les médicaments non utilisés doivent être éliminés.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Belgique :

Vancomycine Sandoz 500 mg : BE361654

Vancomycine Sandoz 1000 mg : BE361663

Luxembourg :

Vancomycine Sandoz 500 mg : 2021090181

Numéro national: 1\*1 flacon 15mL : 0915355

1\*5 flacons 15mL : 0915369

1\*10 flacons 15mL : 0915372

1\*100 flacons 15mL : 0915386

Vancomycine Sandoz 1000 mg : 2021090182

Numéro national: 1\*1 flacon 25mL : 0915405

1\*5 flacons 25mL : 0915419

1\*10 flacons 25mL : 0915422

1\*100 flacons 25mL : 0915436

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

01/02/2010

14/07/2017

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Approbation : 06/2025