

ANNEXE III

Modifications apportées aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Note:

Ces modifications apportées aux rubriques pertinentes de l'information sur le produit sont issues de la procédure d'arbitrage.

L'information sur le produit peut être mise à jour par les autorités compétentes des Etats Membres, en liaison avec l'Etat Membre de Référence, selon le cas, en conformité avec les procédures décrites dans le Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/EC.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Gélules

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[Pour toute vancomycine 125 mg gélule]

<{(Inventé) vancomycine 125mg gélule}>

[Pour toute vancomycine 250 mg gélule]

<{(Inventé) vancomycine 250mg gélule}>

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[Pour toute vancomycine 125 mg gélule]

[Le libellé suivant devra être mentionné dans cette rubrique]

Chaque gélule contient 125mg de chlorhydrate de vancomycine équivalant à 125 000 UI de vancomycine.

[Pour toute vancomycine 250 mg gélule]

[Le libellé suivant devra être mentionné dans cette rubrique]

Chaque gélule contient 250mg de chlorhydrate de vancomycine équivalant à to 250 000 UI de vancomycine.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Vancomycine gélule est indiquée chez les patients âgés de 12 ans ou plus 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 antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 jusqu'à 18 ans

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

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

Chez les patients avec des récurrences multiples, l'épisode d'ICD en cours peut être traité avec la vancomycine, 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours, suivi soit d'une diminution progressive de la dose, p.ex. en diminuant progressivement la dose 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.

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.

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

En raison de la très faible absorption systémique, il est peu probable qu'il soit nécessaire d'adapter la dose, à moins qu'il ne survienne une absorption orale importante en cas de maladies inflammatoires intestinales ou de colite pseudo-membraneuse due à *Clostridium difficile* (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Vancomycine gélule n'est pas adaptée aux enfants de moins de 12 ans ni aux adolescents incapables d'avaler les gélules. En dessous de 12 ans, des formulations adaptées à l'âge devraient être utilisées.

Mode d'administration

Pour usage oral.

La gélule ne doit pas être ouverte et doit être avalée avec une quantité suffisante d'eau.

4.3 Contre-indications

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Usage Oral uniquement

Cette présentation est pour usage oral uniquement et n'est pas absorbée au niveau systémique. La vancomycine administrée par voie orale n'est pas efficace contre d'autres types d'infections.

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 ré-évaluée.

Développement de bactéries résistantes au médicament

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

4.8 Effets indésirables

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Résumé du profil de sécurité

L'absorption de la vancomycine au niveau du tractus gastro-intestinal est négligeable. Cependant, en cas d'inflammation sévère de la muqueuse intestinale, surtout en présence d'une insuffisance rénale concomitante, des effets indésirables comme ceux décrits avec l'administration parentérale de vancomycine peuvent survenir. En conséquence, les effets indésirables et leur fréquence en relation avec l'administration parentérale de vancomycine sont mentionnés ci-après.

Lors de l'administration parentérale de vancomycine, 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 une administration intraveineuse de vancomycine trop rapide.

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 ($\geq 1/100$ 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 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, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, 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 visage.
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.

La vancomycine par voie intraveineuse doit être administrée lentement. 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. 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 pré-existante de la fonction rénale ou de l'audition.

Si une réaction bulleuse est suspectée, le médicament doit être arrêté et un avis dermatologique spécialisé devrait être requis.

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 le système national de déclaration – voir Annexe V.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

[les paragraphes suivants devraient être mentionnés dans cette rubrique :]

(...)

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 surcoût, il bloque la perméabilité de la membrane de la cellule bactérienne et la synthèse d'ARN..

Mécanisme de résistance

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.

Concentrations critiques La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations 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:

	Sensible	Résistant
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹ Les valeurs seuils de sensibilité sont basées sur les seuils épidémiologiques (ECOFFs), qui distinguent les isolats de phénotype sauvage de ceux avec sensibilité diminuée

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Absorption

La vancomycine n'est pas absorbée généralement dans le sang après administration orale. Cependant, l'absorption peut être augmentée chez les patients atteints de maladies inflammatoires de la muqueuse intestinale ou de colite pseudomembraneuse due à *Clostridium difficile*. Ceci peut conduire à l'accumulation de vancomycine chez les patients présentant également une insuffisance rénale.

Elimination

Une dose orale est excrétée presque exclusivement dans les fèces. Lors de l'administration de plusieurs doses de 250 mg toutes les 8 heures pour 7 doses, les concentrations fécales de vancomycine, chez des volontaires, ont dépassé 100 mg/kg dans la majorité des cas. Il n'y a eu aucune détection de concentrations plasmatiques et l'excrétion urinaire n'a pas dépassé 0,76%.

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[Pour toute vancomycine 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion]

<{(Inventé) vancomycine 500mg poudre pour solution à diluer pour perfusion }>

[Pour toute vancomycine 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion]

<{(Inventé) vancomycine 1000mg poudre pour solution à diluer pour perfusion }>

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[Pour toute vancomycine 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, le libellé suivant devra être mentionné dans cette rubrique]

Chaque ampoule contient 500 mg de chlorhydrate de vancomycine équivalent à 500 000 UI de vancomycine.

[Pour toute vancomycine 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, le libellé suivant devra être mentionné dans cette rubrique]

Chaque ampoule contient 1000 mg de chlorhydrate de vancomycine équivalent à 1,000,000 UI de vancomycine.

(...)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

[Pour vancomycine poudre pour solution à diluer pour perfusion pour administration parentérale, les indications devraient être comme suit:]

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

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour les indications suivantes:]

- méningites bactériennes aiguës

- bactériemies associées ou suspectées d'être associées à l'une des infections listées ci-dessus.

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.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage intra-péritonéal, l'indication devrait être comme suit:]

Administration intra-péritonéale

La vancomycine est indiquée dans tous les groupes d'âges pour le traitement par voie intra-péritonéale de péritonite associée à une dialyse (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage oral, l'indication devrait être comme suit:]

Administration orale

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

[Le libellé suivant devrait être ajouté dans cette rubrique pour tous les produits contenant de la vancomycine]

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

4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

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.

Nourissons 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)].

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour la prophylaxie antibactérienne péri-opératoire, inclure le libellé suivant:]

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 - Nécrosantes	7 à 14 jours 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 ***
Méningites bactériennes aiguës (<i>Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour les méningites bactériennes aiguës</i>)	10 à 21 jours

*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 nourissons 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.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour l'administration intra-péritonéale, inclure le libellé comme suit:]

Administration intra-péritonéale

Péritonite associée à la dialyse péritonéale

Adultes

Administration intermittente: la dose recommandée est de 15-30 mg/kg dans l'échange long , tous les 5-7 jours.

Perfusion continue: dose de charge de 30 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 1.5 mg/kg/poche dans tous les échanges.

Population pédiatrique

Administration intermittente: dose initiale de 30 mg/kg dans l'échange long, suivie de 15 mg/kg tous les 3-5 jours pendant l'échange long (l'administration de la deuxième dose devrait être basée sur les taux plasmatiques obtenus 2-4 jours après la dose initiale, voir rubrique 4.4).

Perfusion continue: dose de charge de 1000 mg/L par litre de dialysat, suivie de 25 mg/L (après 3-6 h de la dose de charge) dans tous les échanges.

Des doses additionnelles pourraient être nécessaires chez les patients en dialyse péritonéale automatisée (APD) car les échanges rapides lors de l'APD peuvent conduire à un intervalle inadapté pour atteindre les taux thérapeutiques de vancomycine qui est administrée par voie intra-péritonéale intermittente.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage oral, le libellé suivant devrait être mentionné dans cette rubrique]

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, nourissons 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.

[Le texte ci-après devrait être introduit dans la rubrique 4.2 pour tous les produits de vancomycine en poudre pour solution]

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).

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.

Pour des informations sur la préparation de la solution, voir la rubrique 6.6.

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

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration intra-péritonéale, inclure le libellé comme suit:]

Administration intra-péritonéale

Il est attendu que les antibiotiques administrés par voie intra-péritonéale soient ajoutés au dialysat en utilisant une méthode stérile.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration orale, inclure le libellé comme suit:]

Administration orale

[Cette section doit inclure des instructions pour la préparation et l'administration de la solution orale. De plus, des informations appropriées devront être mentionnées dans la rubrique Mode d'administration ainsi que dans la rubrique 6.6.]

4.3 Contre-indications

[Cette section doit être lue comme suit:]

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 niveau du site d'administration.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Cette section doit être lue comme suit:]

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) soit(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 s 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 bulleuses sévères

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) a été rapporté avec la vancomycine (voir rubrique 4.8). Si des symptômes ou des signes de SJS apparaissent (p.ex. éruption cutanée progressive souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses), le traitement par vancomycine doit être arrêté immédiatement et un avis dermatologique spécialisé devrait être sollicité.

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 intrathécale, intra-lombaire et intra-ventriculaire.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration intra-péritonéale, inclure le libellé comme suit:]

L'administration de vancomycine par injection intra-péritonéale pendant une dialyse péritonéale continue ambulatoire a été associée à un syndrome de péritonite chimique.

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 rubrique 4.2).

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.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration intra-péritonéale, inclure le libellé comme suit:]

Pour le traitement intra-péritonéal d'une péritonite associée à une dialyse péritonéale (PDP) chez les enfants avec fonction rénale résiduelle, l'administration intermittente est indiquée uniquement quand les taux sériques de vancomycine peuvent être contrôlés de manière appropriée.

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 anesthésiques 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).

Entérocolite pseudo-membraneuse

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

Surinfection

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.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration orale, inclure le libellé comme suit:]

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 de 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 ré-évaluée.

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.

4.8 Effets indésirables

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Résumé du profil de sécurité

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.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration orale, inclure le libellé comme suit:]

L'absorption de la vancomycine au niveau du tractus gastro-intestinal est négligeable. Cependant, en cas d'inflammation sévère de la muqueuse intestinale, surtout en présence d'une insuffisance rénale concomitante, des effets indésirables comme ceux décrits avec l'administration parentérale de vancomycine peuvent survenir.

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 ($\geq 1/100$ 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 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, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, 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 visage.
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 pré-existante de la fonction rénale ou de l'audition.

Si une réaction bulleuse est suspectée, le médicament doit être arrêté et un avis dermatologique spécialisé devrait être requis.

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 le système national de déclaration - voir Annexe V.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

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 surcoût, 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 de résistance

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:

	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Staphylocoques coagulase négative ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 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

¹ Les *S. aureus* avec valeurs de CMI de 2 mg/L pour la vancomycine sont à la limite de la distribution du type sauvage et il pourrait y avoir une moindre réponse clinique .

Espèces habituellement sensibles

Gram positif

Enterococcus faecalis.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus résistant à la métilicine

Staphylocoques coagulase négative

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Anaérobies

Clostridium spp. à l'exclusion de *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)

Enterococcus faecium

Espèces naturellement résistantes

Toutes bactéries à Gram négatif

Aérobies à Gram positif

Erysipelothrix rhusiopathiae

Lactobacillus hétérofermentaires

Leuconostoc spp.

Pediococcus spp.

Anaérobies

Clostridium innocuum

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 Propriétés pharmacocinétiques

[Cette rubrique doit lue comme suit:]

Absorption

La vancomycine est administrée par voie intraveineuse pour le traitement d'infections systémiques.

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.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration intra-péritonéale, inclure le libellé comme suit:]

Si la vancomycine est administrée par voie intra-péritonéale lors d'une dialyse péritonéale, environ 30-65% atteint le cycle systémique au cours des 6 premières heures. Après administration intra-péritonéale de 30 mg/kg, des taux plasmatiques d'environ 10 mg/l sont atteints.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration orale, inclure le libellé comme suit:]

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) .

Elimination

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'hémoperfusion et l'hémofiltration ont été rapportés.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour administration orale, inclure le libellé comme suit:]

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.

NOTICE

Note: La notice existante sera mise à jour (insertion, remplacement ou suppression du texte selon le cas) afin de refléter le libellé ci-après.

[Pour toutes vancomycine 125 mg gélule]

<{(Inventé) vancomycine 125mg gélule}>

[Pour toutes vancomycine 250 mg gélule]

<{(Inventé) vancomycine 250mg gélule}>

[à remplir au niveau national]

1. Qu'est-ce Vancomycine gélule et à quoi est-elle utilisée

La vancomycine est un antibiotique qui appartient à un groupe d'antibiotiques appelés "glycopeptides". La vancomycine agit en tuant certaines bactéries responsables d'infections.

Vancomycine gélule est utilisée chez les adultes et les adolescents à partir de l'âge de 12 ans pour le traitement des infections de la muqueuse de l'intestin grêle et du colon avec atteinte de la muqueuse (colite pseudo-membraneuse), causée par la bactérie *Clostridium difficile*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Ne prenez pas Vancomycine

Si vous êtes allergique à la vancomycine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Si vous avez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (vous pouvez être à risque de présenter des effets indésirables, en particulier si vous avez également des problèmes au niveau du rein). Les gélules de vancomycine ne sont pas adaptées aux enfants de moins de 12 ans ni aux adolescents incapables d'avaler les gélules. D'autres formulations de cet antibiotique pourraient être plus adaptées chez l'enfant; demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

3. Comment prendre [nom du produit]

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Adultes et adolescents (à partir de l'âge de 12 ans et plus)

La dose recommandée est de 125 mg toutes les 6 heures. Dans certains cas, votre médecin peut décider l'administration d'une dose journalière plus élevée jusqu'à 500 mg toutes les 6 heures. La dose maximale journalière ne devrait pas dépasser 2 g.

Si vous avez présenté auparavant d'autres épisodes (d'infection de la muqueuse), il est probable que vous nécessitez d'une dose et d'une durée de traitement différentes.

Mode d'administration

A usage oral.

Avalez les gélules entières avec de l'eau.

La durée de traitement habituelle est de 10 jours, mais elle peut varier en fonction de la réponse au traitement de chaque patient.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

[Cette rubrique doit être lue comme suit:]

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La vancomycine peut provoquer des réactions allergiques, bien que les réactions allergiques graves (choc anaphylactique) soient rares. Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez brusquement une respiration sifflante, des difficultés à respirer, une rougeur sur la partie supérieure du corps, une éruption ou des démangeaisons.

L'absorption de vancomycine au niveau de l'appareil digestif est négligeable. Par conséquent, il est peu probable que des effets indésirables surviennent après la prise de gélules.

Cependant, si vous présentez une maladie inflammatoire de l'intestin, et en particulier si vous avez également des problèmes au niveau du rein, des effets indésirables comme ceux décrits avec l'administration de la vancomycine en perfusion, peuvent survenir. Donc, les effets indésirables et leur fréquence pour la vancomycine administrée en perfusion sont mentionnés ci-après. **Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):**

- Baisse de la tension artérielle
- Essoufflement, respiration bruyante (un son aigu résultant d'une obstruction des voies respiratoires supérieures)
- Eruption et inflammation de la muqueuse de la bouche, démangeaisons, éruption accompagnée de démangeaisons, urticaire
- Problèmes rénaux qui peuvent être détectés principalement par des tests sanguins
- Rougeur de la partie supérieure du corps et du visage, inflammation d'une veine

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- Perte transitoire ou permanente de l'audition

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000):

- Baisse des globules blancs, globules rouges et plaquettes (cellules sanguines responsables de la coagulation sanguine)
- Augmentation de certains globules blancs dans le sang.
- Perte d'équilibre, bruits dans les oreilles, vertiges
- Inflammation des vaisseaux sanguins
- Nausées (envie de vomir)
- Inflammation des reins et défaillance rénale
- Douleurs dans les muscles de la cage thoracique et du dos

- Fièvre, frissons

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10000):

- Apparition soudaine de réaction cutanée allergique sévère avec desquamation de la peau ou avec apparition de cloques. Ceci peut être associé avec une fièvre élevée et des douleurs articulaires
- Arrêt cardiaque
- Inflammation de l'intestin provoquant des douleurs abdominales et une diarrhée, pouvant contenir du sang

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur base des données disponibles):

- Vomissements, diarrhée
- Confusion, somnolence, manque d'énergie, gonflement, rétention d'eau, diminution de la quantité d'urines émises
- Eruption avec gonflement ou douleur derrière les oreilles, dans le cou, dans l'aîne, sous le menton et au niveau des aisselles (ganglions gonflés), résultats de laboratoire anormaux du sang et du fonctionnement du foie
- Eruption avec des cloques et de la fièvre.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Autres sources d'information Conseils d'éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Quand votre médecin choisit de vous prescrire un antibiotique c'est parce qu'il convient précisément à votre maladie actuelle.

Malgré l'action d'un antibiotique, certaines bactéries ont la capacité de survivre et de se reproduire. Ce phénomène est appelé résistance: il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou rendre inactif l'antibiotique, si vous ne respectez pas de manière appropriée:

- la dose à prendre
- les moments de prise
- la durée du traitement.

Par conséquent, pour préserver l'efficacité de ce médicament:

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsqu'un médecin vous l'a prescrit.

2 –Respectez strictement votre ordonnance .

3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre unemaladie apparemment semblable.

4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.

5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien tous les médicaments non utilisés pour une destruction correcte.

[Pour toutes vancomycine 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion]

<{(Inventé) vancomycine 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion}>

[Pour toutes vancomycine 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion]

<{(Inventé) vancomycine 1000 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion }>

[à remplir au niveau national]

1. Qu'est-ce Vancomycine poudre pour solution à diluer pour perfusion et à quoi est-elle utilisée

La vancomycine est un antibiotique qui appartient à un groupe d'antibiotiques appelés "glycopeptides". La vancomycine agit en tuant certaines bactéries responsables d'infections.

Vancomycine poudre pour solution à diluer pour perfusion est destinée à être utilisée en une <solution pour perfusion > <ou> <solution orale>.

[pour vancomycine poudre pour solution à diluer pour perfusion autorisée pour usage intraveineux]

La vancomycine en perfusion est utilisée dans toutes les tranches d'âges pour le traitement des infections sévères suivantes:

- Infections de la peau et des tissus situés sous la peau.
- Infections des os et des articulations.
- Une infection des poumons appelée "pneumonie".
- Infection de la membrane entourant l'intérieur du cœur (endocardite), et pour prévenir une endocardite chez des patients à risque lors d'opérations chirurgicales majeures
- Méningite .
- Infection dans le sang pouvant être associée avec l'une des infections listées ci-dessus .

[Pour formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage intra-péritonéal:]

- Chez les patients bénéficiant d'une dialyse péritonéale, la vancomycine est utilisée chez les adultes et les enfants pour le traitement d'infections liées à la dialyse péritonéale.

[pour vancomycine poudre pour solution à diluer pour perfusion pouvant être autorisée pour usage oral]

La vancomycine peut être utilisée par voie orale chez les adultes et les enfants pour le traitement des infections de la muqueuse de l'intestin grêle et du colon avec atteinte de la muqueuse (colite pseudo-membraneuse), causée par la bactérie *Clostridium difficile*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Ne prenez pas Vancomycine

Si vous êtes allergique à la vancomycine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser la vancomycine si:

- Vous avez déjà présenté une réaction allergique à la teicoplanine, parce que cela pourrait signifier que vous êtes également allergique à la vancomycine.
- Vous avez des troubles de l'audition, en particulier si vous êtes âgé (vous pouvez avoir des tests auditifs pendant le traitement).
- Vous avez des problèmes au niveau du rein (vous aurez des examens de sang et d'urines pendant le traitement).
- Vous recevez la vancomycine administrée en perfusion au lieu d'une administration par voie orale pour le traitement de diarrhée associée à une infection due à *Clostridium difficile*.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien ou infirmier/ère pendant le traitement par la vancomycine si:

- Vous recevez la vancomycine depuis longtemps (vous pouvez avoir des examens sanguins, des examens pour mesurer le fonctionnement du foie et des reins pendant le traitement).
- Vous présentez une réaction cutanée pendant le traitement
- Vous présentez une diarrhée sévère ou prolongée pendant ou après l'utilisation de vancomycine, consultez votre médecin immédiatement. Ceci pourrait être un signe d'inflammation des intestins (colite pseudo-membraneuse) qui peut survenir lors des traitements avec des antibiotiques.

Enfants

La vancomycine sera utilisée avec prudence chez les nouveau-nés prématurés et chez les jeunes nourissons, car leurs reins ne sont pas complètement développés et ils pourraient accumuler la vancomycine dans le sang. Des examens sanguins peuvent être nécessaires chez ces enfants pour contrôler les niveaux de vancomycine dans le sang.

L'administration concomitante de vancomycine et de médicaments anesthésiques a été associée à des rougeurs de la peau (érythème) et des réactions allergiques chez les enfants. De manière similaire, l'utilisation concomitante de médicaments comme les antibiotiques aminoglycosides, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS, p.ex. ibuprofène) ou l'amphotéricine B (médicament pour traiter des infections à champignons) peuvent augmenter le risque d'atteinte du rein et par conséquent des examens sanguins et pour mesurer le fonctionnement des reins plus fréquents peuvent être nécessaires.

3. Comment utiliser [nom du produit]

L'utilisation de la vancomycine est hospitalière avec implication d'un personnel médical. Votre médecin décidera la quantité de ce médicament que vous devez recevoir chaque jour et la durée du traitement.

Posologie

La dose que vous recevrez dépend de:

- votre âge,
- votre poids,
- l'infection dont vous présentez,
- l'état de fonctionnement de vos reins,
- votre capacité à entendre ,
- tout autre médicament que vous prenez.

Administration intraveineuse

Adultes et adolescents (à partir de l'âge de 12 ans et plus)

La dose est calculée en fonction de votre poids. La dose habituelle de vancomycine pour perfusion est de 15 à 20 mg par kilogramme de poids. Elle est habituellement administrée toutes les 8 à 12 heures. Dans certains cas, votre médecin peut décider d'administrer une dose initiale jusqu'à 30 mg par kilogramme de poids. La dose maximale par jour ne devrait pas dépasser 2g.

Enfants

Enfants âgés de 1 mois à moins de 12 ans

La dose est calculée en fonction de votre poids. La dose habituelle de vancomycine pour perfusion est de 10 à 15 mg par kilogramme de poids. Elle est habituellement administrée toutes les 6 heures.

Nouveau-nés prématurés et nouveau-nés à terme (de 0 à 27 jours)

La dose sera calculée selon l'âge post-menstruel (temps écoulé depuis le premier jour des dernières règles et la naissance (âge gestationnel) plus le temps écoulé après la naissance (âge post-natal).

Les personnes âgées, les femmes enceintes et les patients présentant une défaillance des reins peuvent nécessiter une dose différente.

[Pour formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage intra-péritonéal:]

Administration intra-péritonéale

Adultes et enfants

Lors du traitement d'infections liées à la dialyse péritonéale, votre médecin décidera la dose exacte de vancomycine dont vous avez besoin.

[Pour formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage oral:]

Administration orale

Adultes et adolescents (de l'âge de 12 à 18 ans)

La dose recommandée est de 125 mg toutes les 6 heures. Dans certains cas, votre médecin peut décider l'administration d'une dose journalière plus élevée jusqu'à 500 mg toutes les 6 heures. La dose maximale journalière ne devrait pas dépasser 2 g.

Si vous avez présenté auparavant d'autres épisodes (d'infection de la muqueuse), il est probable que vous nécessitez d'une dose et d'une durée de traitement différentes.

Enfants

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

La dose recommandée est de 10 mg par chaque kg de poids corporel. Elle est habituellement administrée toutes les 6 heures. La dose maximale journalière ne devrait pas dépasser 2 g.

Mode d'administration

Une administration par perfusion intraveineuse signifie que le médicament s'écoule d'un flacon ou d'une poche de perfusion par une tubulure dans vos vaisseaux sanguins et dans votre corps. Votre médecin ou infirmier/ère vont toujours administrer la vancomycine dans le sang et non dans le muscle.

L'administration de la vancomycine dans vos veines dure au moins 60 minutes.

[Pour formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage intra-péritonéal:]

Pour le traitement d'infections liées à la dialyse péritonéale, la vancomycine sera ajoutée au dialysat pendant l'échange long

[Pour formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage oral:]

Pour le traitement des infections de l'intestin (appelées colites pseudo-membraneuses), le médicament doit être administré comme une solution à usage oral (vous prenez le médicament par la bouche).

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'infection que vous avez et peut durer quelques semaines.

La durée du traitement peut être différente en fonction de la réponse au traitement de chaque patient.

Pendant le traitement, vous pouvez avoir des examens sanguins, urinaires à partir d'un recueil d'urines que vous aurez donné, et peut être des tests auditifs afin de détecter des signes d'effets indésirables éventuels.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

[Cette rubrique devrait être lue comme suit:]

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La vancomycine peut provoquer des réactions allergiques, bien que les réactions allergiques graves (choc anaphylactique) soient rares. Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez brusquement une respiration sifflante, des difficultés à respirer, une rougeur sur la partie supérieure du corps, une éruption ou des démangeaisons.

[Pour les formulations parentérales pouvant être autorisées pour usage oral:]

L'absorption de vancomycine au niveau de l'appareil digestif est négligeable. Cependant, si vous présentez une maladie inflammatoire de l'intestin, et en particulier si vous avez également des

problèmes au niveau du rein, des effets indésirables comme ceux décrits avec l'administration de la vancomycine en perfusion, peuvent survenir.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- Baisse de la tension artérielle
- Essoufflement, respiration bruyante (un son aigu résultant d'une obstruction des voies respiratoires supérieures)
- Eruption et inflammation de la muqueuse de la bouche, démangeaisons, éruption accompagnée de démangeaisons, urticaire
- Problèmes rénaux qui peuvent être détectés principalement par des tests sanguins
- Rougeur de la partie supérieure du corps et du visage, inflammation d'une veine

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- Perte transitoire ou permanente de l'audition

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000):

- Baisse des globules blancs, globules rouges et plaquettes (cellules sanguines responsables de la coagulation sanguine)
- Augmentation de certains globules blancs dans le sang.
- Perte d'équilibre, bruits dans les oreilles, vertiges
- Inflammation des vaisseaux sanguins
- Nausées (envie de vomir)
- Inflammation des reins et défaillance rénale
- Douleurs dans les muscles de la cage thoracique et du dos
- Fièvre, frissons

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10000):

- Apparition soudaine de réaction cutanée allergique sévère avec desquamation de la peau ou avec apparition de cloques. Ceci peut être associé avec une fièvre élevée et des douleurs articulaires
- Arrêt cardiaque
- Inflammation de l'intestin provoquant des douleurs abdominales et une diarrhée, pouvant contenir du sang

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur base des données disponibles):

- Vomissements, diarrhée
- Confusion, somnolence, manque d'énergie, gonflement, rétention d'eau, diminution de la quantité d'urines émises
- Eruption avec gonflement ou douleur derrière les oreilles, dans le cou, dans l'aîne, sous le menton et au niveau des aisselles (ganglions gonflés), résultats de laboratoire anormaux du sang et du fonctionnement du foie
- Eruption avec des cloques et de la fièvre.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Autres sources d'information

Conseils d'éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Quand votre médecin choisit de vous prescrire un antibiotique c'est parce qu'il convient précisément à votre maladie actuelle. Malgré l'action d'un antibiotique, certaines bactéries ont la capacité de survivre et de se reproduire. Ce phénomène est appelé résistance: il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou rendre inactif l'antibiotique, si vous ne respectez pas de manière appropriée:

- la dose à prendre
- les moments de prise
- la durée du traitement.

Par conséquent, pour préserver l'efficacité de ce médicament:

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsqu'un médecin vous l'a prescrit .
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance .
- 3 - Ne ré-utilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable .