

## Vancomycin Fairmed®

### Composition

#### *Principes actifs*

Vancomycinum ut Vancomycinum hydrochloridum.

#### *Excipients*

#### *Contenu de la capsule*

Macrogolum-6000.

#### *Enveloppe de la capsule*

##### *125mg:*

Gelatinum, Ferri oxidum rubrum (E172), Ferri oxidum flavum (E172), Ferri oxidum nigrum (E172), Titanii dioxidum (E171), Aqua purificata.

##### *250mg:*

Gelatinum, Ferri oxidum rubrum (E172), Ferri oxidum flavum (E172), Ferri oxidum nigrum (E172), Titanii dioxidum (E171), Aqua purificata, Natrii laurilsulfas (= 0.0061 mg de sodium par capsule).

### Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

1 capsule contient 125 mg ou 250 mg de vancomycine.

### Indications/possibilités d'emploi

La vancomycine orale est indiquée pour les infections à *Clostridium difficile*.

L'administration parentérale de vancomycine n'est pas efficace dans l'indications ci-dessus; c'est pourquoi, dans ces situations il faut administrer la vancomycine par voie orale.

La vancomycine administrée par voie orale *n'est pas* efficace pour les autres types d'infection.

Il faut respecter les recommandations officielles concernant le bon usage des antibiotiques, en particulier les recommandations destinées à éviter l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

### Posologie/mode d'emploi

#### *Adultes et adolescents à partir de 12 ans*

La dose recommandée de vancomycine pour le traitement du premier épisode non sévère d'ICD est de 125 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours. Cette posologie peut être portée à 500 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours lors d'une maladie sévère ou compliquée. La dose journalière maximale de 2 g ne doit pas être dépassée.

Chez les patients présentant des récurrences multiples, le traitement suivant peut être envisagé pour l'épisode actuel: 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours, puis réduction progressive de la dose,

c'est-à-dire passage progressif à 125 mg par jour, ou traitement intermittent de 3 semaines à la dose de 125 à 500 mg par jour tous les 2 à 3 jours.

La durée du traitement par la vancomycine doit éventuellement être adaptée à l'évolution clinique du cas individuel. Si possible, l'administration de l'antibiotique suspecté d'être le déclencheur de l'ICD doit être arrêtée. Une substitution appropriée en liquide et en électrolytes doit être initiée.

Après administration orale, les concentrations sériques de vancomycine doivent être surveillées chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (voir «Mises en garde et précautions»).

### *Enfants*

40 mg/kg de poids corporel par jour, en 3 à 4 prises pendant 7 à 10 jours, sans dépasser 2 g par jour. Si le contenu des capsules de vancomycine est trop élevé pour une dose individuelle ou si le patient ne peut pas avaler les capsules, on peut aussi diluer le contenu d'un flacon de vancomycine pour administration parentérale (500 mg) dans 30 ml d'eau et administrer la solution par voie orale.

Les solutions sont bues par le patient ou lui sont administrées à l'aide d'une sonde gastrique. On peut ajouter un correcteur de goût à ces préparations.

### *Groupes de patients particuliers*

#### *Insuffisance rénale*

En raison de la très faible absorption systémique, un ajustement posologique n'est probablement pas nécessaire, sauf en cas d'absorption orale éventuellement élevée lors de maladies inflammatoires de l'intestin ou d'une entérocolite pseudomembraneuse due à *Clostridium difficile* (voir «Mises en garde et précautions»).

### *Mode d'administration*

Destiné à une prise orale.

La capsule ne doit pas être ouverte. Elle doit être avalée avec une quantité suffisante de liquide.

### **Contre-indications**

L'usage de Vancomycin Fairmed est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou suspectée à l'une des composantes de ce médicament.

### **Mises en garde et précautions**

#### *Destiné uniquement à une prise orale*

Cette préparation est destinée à une prise par voie orale et n'est pas absorbée de façon systémique. Les capsules de vancomycine administrées par voie orale sont inefficaces contre les autres infections.

#### *Absorption systémique potentielle*

L'absorption peut être accrue chez les patients présentant des maladies inflammatoires de la muqueuse intestinale ou une entérocolite pseudomembraneuse due à *Clostridium difficile*. Ces patients sont exposés à un risque d'effets indésirables, surtout en présence d'une insuffisance rénale. Plus l'insuffisance rénale est sévère, surtout dans le cas d'une utilisation simultanée de substances néphrotoxiques, plus le risque d'effets indésirables en rapport avec l'administration orale de vancomycine est élevé. Les concentrations sériques de vancomycine doivent être étroitement surveillées chez les patients atteints de maladies inflammatoires de la muqueuse intestinale.

### *Néphrotoxicité*

La fonction rénale doit être contrôlée régulièrement dans le cadre du traitement des patients présentant une insuffisance rénale et des patients traités en même temps par un aminoside ou par d'autres médicaments néphrotoxiques.

### *Ototoxicité*

Les patients traités par la vancomycine peuvent subir une ototoxicité en zone vestibulaire et auditive allant éventuellement jusqu'à une perte auditive permanente.

Des examens réguliers de la fonction auditive peuvent être utiles pour réduire autant que possible le risque d'ototoxicité chez les patients présentant une perte auditive préexistante et les patients traités en même temps par une substance ototoxique (p.ex. un aminoside).

Les inhibiteurs de la motilité doivent être évités et un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons doit être réévalué (voir «Interactions»).

Les autres facteurs susceptibles d'accroître le risque de toxicité sont un âge avancé et une déshydratation.

L'utilisation de la vancomycine peut entraîner une prolifération excessive de pathogènes non sensibles. Des mesures appropriées doivent être prises (voir «Interactions») en cas d'apparition de nouvelles infections bactériennes ou fongiques au cours du traitement.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par capsule, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

## **Interactions**

### *Interactions avec des inhibiteurs de la motilité et des inhibiteurs de la pompe à protons*

Les inhibiteurs de la motilité doivent être évités et un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons doit être réévalué (voir «Mises en garde et précautions»).

### *Antibiotiques ototoxiques et/ou néphrotoxiques*

En cas d'infection inflammatoire de l'intestin, des concentrations sériques de vancomycine, cliniquement significatives, peuvent être décelées même après l'administration orale de vancomycine, surtout s'il existe en même temps une perturbation de la fonction rénale. Chez ces patients et s'il s'avère nécessaire d'utiliser en même temps de la vancomycine par voie orale et par voie parentérale, ne pas oublier que l'administration simultanée ou consécutive d'autres antibiotiques ototoxiques et/ou néphrotoxiques (par exemple streptomycine, néomycine, kanamycine, gentamicine, céfaloridine, paromomycine, viomycine, polymyxine B, colistine, tobramycine, sisomicine ou amikacine) exige une surveillance étroite du patient.

### *Myorelaxants*

Si la vancomycine est administrée pendant ou immédiatement après des opérations, l'effet des myorelaxants (blocage neuromusculaire) tels que la succinylcholine administrés en même temps peut être accentué et prolongé.

### *Contraceptifs oraux*

L'effet des contraceptifs oraux peut être affaibli pendant un traitement par la vancomycine.

## **Grossesse, allaitement**

### *Grossesse*

Il est impossible de se prononcer formellement sur l'innocuité de la vancomycine pendant la grossesse ou sur son éventuel effet sur la fertilité. Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée, on a évalué les possibles effets ototoxiques et néphrotoxiques de la vancomycine chez l'enfant, en administrant ce médicament à des femmes enceintes toxicomanes, pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, en raison d'infections staphylococciques graves. La vancomycine a été mise en évidence dans le sang du cordon. Cette étude n'a montré ni troubles auditifs ni néphrotoxicité. Toutefois, comme cette étude n'a porté que sur un faible effectif de femmes qui n'ont été traitées que pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, on ignore si la vancomycine induit des lésions fœtales. Cet antibiotique ne doit être administré à des femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

### *Allaitement*

Comme la vancomycine est excrétée dans le lait maternel, il ne faut l'utiliser pendant l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

## **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Vancomycin Fairmed orale peut avoir une influence (vertiges, troubles auditifs) sur l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines.

### Effets indésirables

#### *Résumé du profil de sécurité*

L'absorption de la vancomycine à partir des voies gastro-intestinales est négligeable. Lors d'une forte inflammation de la muqueuse intestinale et surtout en association avec un trouble de la fonction rénale, les mêmes effets indésirables que dans le cas d'une administration parentérale de vancomycine peuvent toutefois survenir. C'est pourquoi les effets indésirables observés dans le cadre de l'administration parentérale de vancomycine sont également présentés ci-dessous avec leur fréquence.

Les effets indésirables les plus fréquents de la vancomycine administrée par voie parentérale sont des phlébites, des réactions pseudo-allergiques et une rougeur cutanée du torse (red man syndrome) en rapport avec une perfusion intraveineuse trop rapide de la vancomycine.

#### *Tableau des effets indésirables*

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont indiqués par ordre décroissant de sévérité.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous sont définis comme suit, conformément à la convention de fréquence et aux classes de systèmes d'organes de la classification MedDRA:

«très fréquents» (>1/10), «fréquents» (>1/100 <1/10), «occasionnels» (>1/1000 <1/100), «rares» (>1/10'000 <1/1000), «très rares» (<1/10'000) et «cas isolés».

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

*Rares:* cas réversibles de neutropénie, d'agranulocytose, d'éosinophilie, de thrombopénie, de pancytopénie.

#### *Affections du système immunitaire*

*Rares:* réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques.

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

*Occasionnels:* détérioration transitoire ou permanente de l'ouïe.

*Rares:* vertige, acouphène, sensation de vertige.

#### *Affections cardiaques*

*Très rares:* arrêt cardiaque.

#### *Affections vasculaires*

*Fréquents:* baisse de tension.

*Rares:* vascularite.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

*Fréquents:* dyspnée, stridor.

*Affections gastro-intestinales*

*Rares:* nausées.

*Très rares:* entérocolite pseudomembraneuse.

*Cas isolés:* vomissements, diarrhée.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

*Fréquents:* rougeur de la peau du torse (red man syndrome), exanthème et inflammation des muqueuses, prurit, urticaire.

*Très rares:* dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatose bulleuse à IgA linéaire.

*Cas isolés:* éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, HSM), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

*Affections du rein et des voies urinaires*

*Fréquents:* lésions rénales, se manifestant surtout par des taux sériques accrus de créatinine et d'urée.

*Rares:* néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë.

*Cas isolés:* nécrose tubulaire aiguë.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

*Fréquents:* phlébite, rougeur du torse (red man syndrome) et du visage.

*Rares:* fièvre médicamenteuse, frissons, douleurs et spasmes des muscles thoraciques et dorsaux.

*Description d'effets indésirables sélectionnés*

Neutropénie transitoire, généralement survenue une semaine après le début du traitement ou plus tard ou après l'administration d'une dose totale supérieure à 25 g. La numération-formule sanguine paraît se normaliser rapidement après l'arrêt de l'administration de Vancomycin Fairmed. On a aussi signalé, peu fréquemment, une diminution du taux de plaquettes et parfois une éosinophilie. Une agranulocytose a été signalée, très rarement. Il faut régulièrement contrôler le nombre de leucocytes chez les patients qui reçoivent Vancomycin Fairmed pendant longtemps ou qui reçoivent en même temps des médicaments susceptibles d'induire une neutropénie ou une agranulocytose. Une thrombopénie a été très rarement signalée.

La perfusion intraveineuse de vancomycine doit être lente. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes – y compris respiration haletante – peuvent survenir pendant et peu après une perfusion rapide. Les réactions régressent généralement en l'espace de 20 minutes à 2 heures après l'arrêt de la perfusion.

Un acouphène précédant éventuellement le début d'une perte auditive doit être considéré comme indication d'un arrêt du traitement.

Une ototoxicité a été rapportée essentiellement chez des patients traités par des doses élevées, des patients traités simultanément par d'autres médicaments ototoxiques (p.ex. aminosides) et des patients présentant déjà auparavant des altérations de l'ouïe ou une insuffisance rénale. La fonction auditive doit être contrôlée régulièrement chez de tels patients. Lorsqu'une maladie bulleuse est suspectée, l'administration du médicament doit être arrêtée et le patient doit être examiné par un dermatologue.

Dans le cas d'une néphrite interstitielle, les anomalies régressent généralement après l'arrêt de l'administration de la vancomycine. Chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée ou qui reçoivent en même temps des aminosides, il faut donc régulièrement surveiller la fonction rénale et choisir la posologie de façon particulièrement soigneuse.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Surdosage**

Le traitement repose avant tout sur des mesures de soutien, avec maintien de la filtration glomérulaire. La dialyse est pratiquement inefficace. On a rapporté qu'une hémofiltration et une hémoperfusion avec une résine polysulfone permettaient d'augmenter l'élimination de la vancomycine. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale se sont avérées inefficaces.

### **Propriétés/Effets**

*Code ATC*

A07AA09

### *Mécanisme d'action*

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique hautement purifié, obtenu à partir de *Streptomyces orientalis*, et qui exerce un effet bactéricide sur de nombreuses bactéries Gram (+). Cet effet bactéricide repose essentiellement sur une inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire. La vancomycine perturbe en outre la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne et la synthèse d'ARN.

### *Mécanisme de résistance*

Une résistance acquise aux glycopeptides est notamment observée chez les entérocoques et repose sur l'acquisition de différents complexes de gènes Van menant à une transformation de la structure cible D-alanyl-D-alanine en structures D-alanyl-D-lactate ou D-alanyl-D-sérine, auxquelles la vancomycine se lie insuffisamment. On observe une incidence accrue de résistances dans certains pays, notamment aux entérocoques. L'apparition de souches multirésistantes d'*Enterococcus faecium* est particulièrement alarmante.

Des gènes Van n'ont guère été trouvés chez les staphylocoques dorés. Chez ces bactéries, les modifications de la structure de la paroi cellulaire causent une sensibilité intermédiaire très souvent hétérogène. On a rapporté aussi l'existence de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) présentant une résistance réduite à la vancomycine. La sensibilité réduite ou la résistance des staphylocoques à la vancomycine n'est pas encore éclaircie. Différents facteurs génétiques et des mutations multiples y jouent un rôle.

Il existe une résistance croisée entre la vancomycine et d'autres classes d'antibiotiques. Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques glycopeptidiques (p.ex. teicoplanine) a été observée. Le développement d'une résistance secondaire au cours du traitement est rare.

### *Valeurs seuils du test de sensibilité*

La prévalence d'une résistance acquise par des espèces données peut varier dans le temps et d'une région à l'autre. Des informations locales concernant les résistances sont par conséquent souhaitables, surtout pour le traitement des infections sévères. Il faut au besoin consulter un expert si la prévalence locale d'une résistance est susceptible d'anéantir l'utilité du médicament, du moins contre certains types d'infections. Ces informations ne fournissent que des indices d'une sensibilité possible des pathogènes à la vancomycine.

Les valeurs seuils de la concentration minimale inhibitrice établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sont indiquées ci-dessous:

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



<sup>1</sup> Les valeurs seuils reposent sur les valeurs seuils épidémiologiques (ECOFFs) sur la base desquels les isolats de type sauvage peuvent être distingués des isolats à sensibilité réduite.

### *Synergie*

Un traitement associant Vancomycin Fairmed et un aminoside exerce un effet synergique sur de nombreuses souches de *S. aureus*, de streptocoques D non-entérococciques, d'entérocoques et de streptocoques du groupe viridans.

### *Pharmacodynamique*

Aucune information.

### *Efficacité clinique*

Aucune information.

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

Seule une très faible quantité de la vancomycine administrée par voie orale est absorbée dans la circulation sanguine. L'absorption peut toutefois être accrue chez les patients présentant des maladies inflammatoires de la muqueuse intestinale ou une entérocolite pseudomembraneuse due à *Clostridium difficile*. En présence d'une insuffisance rénale, cela peut entraîner une accumulation de vancomycine chez ces patients.

### *Distribution*

Chez des patients anéphriques sans maladies intestinales inflammatoires, l'administration orale d'une solution de vancomycine, à raison de 2 g par jour pendant 16 jours, a conduit à des taux sériques inférieurs à 0,66 µg/ml. Chez les patients souffrant d'entérocolite pseudomembraneuse, sans anomalies de la fonction rénale, l'administration de doses de 2 g par jour a fait apparaître des concentrations de plus de 3100 mg/kg dans les selles et de moins de 1 µg/ml dans le sérum. Après l'administration répétée de 250 mg toutes les 8 heures, les concentrations fécales de vancomycine, après la prise totale de 7 doses, dépassaient 100 mg/kg dans la plupart des échantillons provenant de sujets sains. La concentration sanguine de vancomycine était indécélable et moins de 0,76% de la dose ont été retrouvés dans les urines.

### *Métabolisme*

Voir «Élimination».

### *Élimination*

Une dose orale est presque exclusivement éliminée dans les selles. Dans la plupart des échantillons des sujets, les concentrations fécales trouvées après l'administration répétée de 250 mg de

vancomycine toutes les 8 heures dépassaient 100 mg/kg après un nombre total de 7 doses. Aucune concentration sanguine n'a été détectée et moins de 0,76% ont été retrouvés dans les urines.

### **Données précliniques**

Chez des rats qui avaient reçu pendant 35 jours des doses orales quotidiennes comprises entre 375 et 3000 mg/kg de poids, on a constaté une réticulocytose et une lymphopénie à partir de 1500 mg/kg de poids et à partir de 750 mg/kg de poids une réduction du poids de la rate et du thymus, comparativement au groupe témoin. Dans tous les groupes traités, les études ont montré une réduction du taux sérique de protéines totales, de glucose et de cholestérol et une perturbation de l'épithélium de la muqueuse du caecum, visible à l'examen histologique.

Des doses intraveineuses de 25 mg/kg (chien) et de 50 mg/kg (singe), de même que l'injection intramusculaire de 50 mg/kg chez le chat ont uniquement provoqué des réactions locales au site d'injection.

Les doses plus fortes (à partir de 50 mg/kg i.v. chez le chien et de 350 mg/kg i.p. chez le rat) se sont avérées néphrotoxiques.

Il n'existe pas d'études de longue durée menées chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène de la vancomycine. Cependant, les tests effectués in vitro n'ont montré aucun potentiel mutagène.

Les études menées sur des rates et lapines gravides n'ont pas montré de toxicité sélective de la vancomycine sur le développement des animaux.

### **Remarques particulières**

#### *Remarques*

Il faut régulièrement contrôler la fonction rénale et la fonction auditive chez les patients dont la fonction rénale n'est pas strictement normale et les patients de plus de 60 ans (réduction de la clairance systémique et rénale). Dans ces cas, de même que chez les patients présentant des anomalies auditives, il faut surveiller la numération-formule sanguine.

En cas d'administration concomitante d'une perfusion de vancomycine, il faut impérativement veiller à ce que la solution soit suffisamment diluée et soit perfusée en l'espace d'au moins 60 minutes, afin d'éviter la survenue d'une hypotension.

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

#### *Remarques particulières concernant le stockage*

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Tenir hors de portée des enfants.

### **Numéro d'autorisation**

67837 (Swissmedic).

**Présentation**

Capsules de 125 mg: 20 capsules [A].

Capsules de 250 mg: 20 capsules [A].

**Titulaire de l'autorisation**

Fairmed Healthcare AG, 6300 Zug.

**Mise à jour de l'information**

Novembre 2017.