

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vancomicina Pfizer 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 500 mg di vancomicina (come vancomicina cloridrato) equivalenti a 500.000 UI.

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

‘Agglomerato poroso di colore da bianco a crema’.

Dopo la ricostituzione, si ottiene una soluzione avente pH all’incirca pari a 3.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La vancomicina per via endovenosa è indicata per le seguenti infezioni gravi causate da batteri gram-positivi sensibili alla vancomicina che non possono essere trattate o non rispondono ad altri antibiotici, quali penicilline e cefalosporine, oppure a essi resistenti (vedere paragrafo 5.1):

- endocarditi
- infezioni delle ossa (osteomielite)
- polmoniti
- infezioni dei tessuti molli

Laddove si ritenga appropriato, la somministrazione della vancomicina deve essere associata ad altri farmaci antibatterici, con particolare riferimento al trattamento dell’endocardite.

La vancomicina può essere utilizzata per la profilassi perioperatoria contro l’endocardite batterica in pazienti con elevato rischio di sviluppare endocardite batterica, qualora sottoposti a procedure chirurgiche maggiori (ad esempio procedure cardiache e vascolari, ecc.), ai quali non può essere somministrato un farmaco antibatterico beta-lattamico adeguato.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull’utilizzo appropriato dei farmaci antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione:

La vancomicina deve essere somministrata esclusivamente per via parenterale con infusione endovenosa lenta (velocità non superiore a 10 mg/min, per almeno 60 min) sufficientemente diluita (almeno 100 ml per 500 mg o almeno 200 ml per 1000 mg). Ai pazienti che necessitino di una restrizione dell’apporto di fluidi, è possibile somministrare una soluzione di 500 mg/50 ml oppure 1000 mg/100 ml. L’uso di tali concentrazioni più elevate può aumentare il rischio di effetti indesiderati correlati all’infusione. Tuttavia, gli eventi correlati all’infusione possono verificarsi a qualsiasi velocità o concentrazione.

La dose deve essere adattata individualmente in base al peso, all'età e alla funzionalità renale. È possibile misurare i livelli di vancomicina per agevolare l'aggiustamento della dose.

Per informazioni sulla preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6.

Uso endovenoso (infusione) in pazienti con funzionalità renale normale:

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

La dose endovenosa giornaliera raccomandata è di 2000 mg; suddivisa in dosi da 500 mg ogni 6 ore o 1000 mg ogni 12 ore, oppure 30-40 mg/kg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere.

Per l'endocardite batterica, il regime generalmente accettato è di 1000 mg di vancomicina per via endovenosa ogni 12 ore per 4 settimane, in monoterapia oppure in associazione con altri antibiotici (gentamicina più rifampicina, gentamicina, streptomina). L'endocardite enterococcica deve essere trattata per 6 settimane con vancomicina in associazione con un aminoglicoside. Consultare le linee guida ufficiali.

Bambini di età compresa fra un mese e 12 anni:

Il dosaggio endovenoso abituale è 10 mg/kg per dose somministrata ogni sei ore (dosaggio giornaliero totale: 40 mg/kg di peso corporeo). Ogni dose deve essere somministrata nell'arco di almeno 60 minuti.

Neonati (al termine della gestazione):

0-7 giorni di vita: una dose iniziale di 15 mg/kg, seguita da 10 mg/kg ogni 12 ore.

7-30 giorni di vita: una dose iniziale di 15 mg/kg, seguita da 10 mg/kg ogni 8 ore.

Ogni dose deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. In questi pazienti potrebbe essere giustificato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina.

Gravidanza:

Si è osservato che potrebbe essere necessario aumentare le dosi in maniera significativa per ottenere concentrazioni sieriche terapeutiche nelle pazienti incinta. Vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento.

Pazienti anziani:

Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio maggiore del previsto a causa della funzionalità renale ridotta (vedere di seguito).

Pazienti obesi:

Potrebbe essere necessaria una variazione delle dosi giornaliere abituali.

Pazienti con insufficienza epatica:

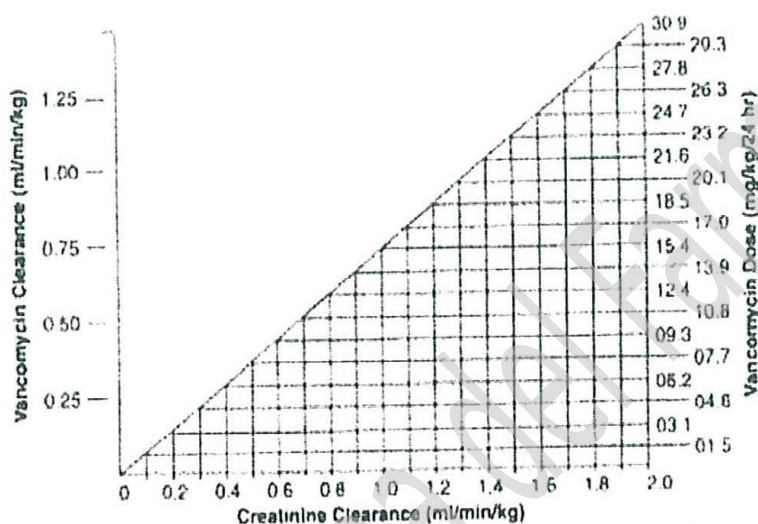
Non vi è evidenza della necessità di ridurre la dose in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Devono essere apportati degli aggiustamenti del dosaggio per evitare livelli sierici tossici. Nei neonati prematuri e negli anziani, potrebbero essere necessarie riduzioni

del dosaggio maggiori del previsto a causa della funzionalità renale ridotta. In questi pazienti si consiglia un monitoraggio regolare dei livelli sierici in quanto è stato segnalato accumulo, in particolare dopo terapia prolungata.

Le concentrazioni sieriche di vancomicina possono essere determinate mediante l'uso di un dosaggio microbiologico, di un radioimmunosaggio, di un dosaggio immunologico a fluorescenza con luce polarizzata, di un immunodosaggio a fluorescenza o di una cromatografia liquida ad alta pressione. È fornito il seguente nomogramma, basato sui valori della clearance della creatinina, come indicazione per l'adeguamento della dose:



Dosage nomogram for vancomycin in patients with impaired renal function

English	Italian
Vancomycin Clearance (ml/min/kg)	Clearance della vancomicina (ml/min/kg)
Creatinine Clearance (ml/min/kg)	Clearance della creatinina (ml/min/kg)
Vancomycin Dose (mg/kg/24 hr)	Dose di vancomicina (mg/kg/24 ore)
Dosage nomogram for vancomycin in patients with impaired renal function	Nomogramma del dosaggio per la vancomicina in pazienti con compromissione della funzionalità renale

Il nomogramma non è valido per i pazienti funzionalmente anefrici dializzati. Per questi pazienti, deve essere somministrata una dose di carico di 15 mg/kg di peso corporeo per raggiungere tempestivamente i livelli sierici terapeutici e la dose necessaria per mantenere livelli stabili è 1,9 mg/kg/24 ore. Poiché è opportuno somministrare singole dosi di mantenimento comprese fra 250 mg e 1 g, nei pazienti con marcata compromissione della funzionalità renale è possibile somministrare la dose a intervalli di alcuni giorni invece che ogni giorno. In caso di anuria si raccomanda una dose da 1 g ogni sette-dieci giorni.

Se è disponibile solo il livello di creatinina sierica, è possibile applicare la seguente formula per calcolare la clearance della creatinina:

$$\text{Uomini: } \frac{\text{Peso (kg)} \times [140 - \text{età (anni)}]}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/100 ml)}}$$

Donne: 0,85 x valore calcolato con la formula sopra indicata

Per istruzioni sulla preparazione delle soluzioni, vedere paragrafo 6.6.

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche della vancomicina:

La concentrazione sierica della vancomicina deve essere monitorata il secondo giorno di trattamento, immediatamente prima della dose successiva e un'ora dopo l'infusione. I livelli terapeutici della vancomicina nel sangue devono essere compresi fra 30 e 40 mg/l (massimo: 50 mg/l) un'ora dopo aver terminato l'infusione; il livello minimo (immediatamente prima della somministrazione successiva) deve risultare fra 5 e 10 mg/l.

Normalmente è opportuno monitorare le concentrazioni due o tre volte a settimana.

Durata del trattamento:

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione, nonché dall'evoluzione clinica e batteriologica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla vancomicina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione rapida in bolo (ossia nell'arco di alcuni minuti) può essere associata a ipotensione eccessiva, compreso shock e, raramente, arresto cardiaco, reazioni istamino-simili, reazione cutanea maculopapulare o eritematosa ("sindrome dell'uomo rosso" o "sindrome del collo rosso"). La vancomicina deve essere infusa in una soluzione diluita, nell'arco di un periodo non inferiore a 60 minuti per evitare reazioni correlate all'infusione rapida. L'interruzione dell'infusione in genere provoca l'immediata cessazione di queste reazioni (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione e paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

A causa del potenziale di ototossicità e nefrotossicità, la vancomicina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale e la dose deve essere ridotta in base al grado di compromissione renale. Il rischio di tossicità è notevolmente maggiore in caso di concentrazioni ematiche elevate o terapia prolungata. Si devono monitorare regolarmente i livelli ematici ed eseguire esami periodici di valutazione della funzionalità renale.

La vancomicina dovrebbe essere evitata nei pazienti con perdita dell'udito pregressa. Se somministrata a tali pazienti, la dose deve essere regolata, se possibile, determinando periodicamente il livello del farmaco nel sangue. La sordità può essere preceduta da tinnito.

I pazienti anziani sono più soggetti al danno uditivo. L'esperienza con altri antibiotici suggerisce che la sordità può progredire nonostante l'interruzione del trattamento.

Uso pediatrico: nei neonati prematuri e nei lattanti potrebbe essere opportuno verificare le concentrazioni sieriche desiderate di vancomicina. Nei bambini, la somministrazione concomitante di vancomicina e di anestetici è stata associata a eritema e rossore istamino-simile.

Uso negli anziani: la naturale riduzione della filtrazione glomerulare con l'avanzare dell'età può portare a concentrazioni sieriche elevate di vancomicina se il dosaggio non viene aggiustato (vedere 'Posologia e modo di somministrazione').

Precauzioni

Il monitoraggio regolare dei livelli ematici di vancomicina è indicato nell'uso a lungo termine, soprattutto in pazienti con disfunzioni renali o compromissione dell'udito, nonché in caso di somministrazione contemporanea di sostanze nefrotossiche oppure ototossiche.

La titolazione delle dosi deve essere effettuata in base ai livelli sierici. Si devono monitorare regolarmente i livelli ematici ed eseguire esami periodici di valutazione della funzionalità renale.

I pazienti con funzionalità renale al limite e i soggetti di età superiore ai 60 anni devono essere sottoposti a esami ripetuti della funzionalità uditiva e dei livelli di vancomicina nel sangue. Tutti i pazienti trattati con il farmaco devono essere sottoposti periodicamente a studi ematologici, analisi delle urine ed esami della funzionalità renale.

La vancomicina è estremamente irritante per i tessuti e causa necrosi nel sito di iniezione se iniettata per via intramuscolare, pertanto deve essere infusa per via endovenosa. In molti pazienti trattati con vancomicina si sviluppano dolore nel sito di iniezione e tromboflebite, talvolta gravi.

La frequenza e la gravità della tromboflebite possono essere ridotte al minimo somministrando il farmaco lentamente in soluzione diluita (da 2,5 a 5,0 g/l) e applicando una rotazione dei siti di infusione.

L'uso prolungato della vancomicina può indurre la crescita eccessiva di organismi non sensibili. È essenziale l'attenta osservazione del paziente. Se si sviluppa una superinfezione durante la terapia, devono essere adottate misure appropriate. Sono stati segnalati rari casi di colite pseudomembranosa, dovuta a *C. difficile*, sviluppati in pazienti trattati con Vancomicina Pfizer per via endovenosa.

Poiché sono stati segnalati casi di ipersensibilità crociata, la vancomicina deve essere somministrata con cautela ai pazienti con ipersensibilità nota alla teicoplanina.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di vancomicina e di anestetici è stata associata a eritema, arrossamenti istamino-simili e reazioni anafilattoidi.

È stato segnalato che la frequenza degli eventi correlati all'infusione aumenta con la somministrazione concomitante di farmaci anestetici. Gli eventi correlati all'infusione possono essere ridotti al minimo con la somministrazione di vancomicina in infusione 60 minuti prima dell'induzione degli anestetici.

L'uso sistemico contemporaneo o consecutivo o topico di altri farmaci potenzialmente *ototossici*, *neurotossici* o *nefrotossici*, quali amfotericina B, aminoglicosidi, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino, se necessario, richiede un attento monitoraggio.

La somministrazione concomitante di vancomicina e bloccanti neuromuscolari aumenta il rischio di blocco neuromuscolare.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi è ancora esperienza sufficiente sulla sicurezza della vancomicina durante la gravidanza nella donna. Gli studi tossicologici di riproduzione sugli animali non

indicano alcun effetto sullo sviluppo embrionale, fetale o sul periodo gestazionale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, la vancomicina è in grado di attraversare la placenta, pertanto non è possibile escludere un rischio potenziale di ototossicità e nefrotossicità embrionale e neonatale. La vancomicina, pertanto, deve essere somministrata in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Allattamento:

La vancomicina viene escreta nel latte umano e pertanto deve essere utilizzata durante il periodo dell'allattamento solo in caso di fallimento della terapia con altri antibiotici. La vancomicina deve essere somministrata con cautela alle madri che allattano al seno, a causa delle reazioni avverse potenziali nel lattante (alterazioni della flora batterica intestinale con diarrea, colonizzazione di funghi lievito-simile e possibile sensibilizzazione).

Data l'importanza di questo farmaco per le madri che allattano, si deve considerare l'interruzione dell'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La vancomicina ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono definite secondo la seguente classificazione MedDRA:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infusione endovenosa:

Le reazioni avverse più comuni sono flebite e reazioni pseudo-allergiche collegate all'infusione endovenosa troppo rapida della vancomicina.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario:

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): perdita dell'udito transitoria o permanente.

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): tinnito, capogiro.

Patologie cardiache:

Molto rare ($< 1/10.000$): arresto cardiaco.

Patologie vascolari:

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): diminuzione della pressione arteriosa.
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dispnea, stridore.

Patologie gastrointestinali:
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): nausea.
Molto rare ($< 1/10.000$): enterocolite pseudomembranosa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): esantema e infiammazione delle mucose, prurito, orticaria.
Molto rare ($< 1/10.000$): dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, dermatosi bollosa da IgA lineari.

Patologie renali e urinarie:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): insufficienza renale che si manifesta principalmente con l'aumento della creatinina sierica.
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): flebite, arrossamento della parte superiore del corpo e del viso.
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): febbre indotta da farmaco, brividi. Dolore toracico e dei muscoli dorsali.

Eventi correlati all'infusione:
Durante o subito dopo l'infusione rapida possono verificarsi reazioni anafilattoidi, inclusa ipotensione, dispnea, orticaria o prurito. Possono verificarsi arrossamento della cute nella parte superiore del corpo (sindrome dell'uomo rosso), dolore e crampi muscolari al torace o ai muscoli dorsali.
Le reazioni regrediscono quando viene interrotta la somministrazione, in genere tra i 20 minuti e le 2 ore. La vancomicina deve essere infusa lentamente (per oltre 60 minuti, vedere paragrafo 4.4).

L'ototossicità può essere reversibile o permanente ed è stata segnalata principalmente a seguito di sovradosaggio, in pazienti con anamnesi di diminuzione dell'udito e con terapia concomitante con altri farmaci ototossici, ad esempio gli aminoglicosidi.

4.9 Sovradosaggio

Si consiglia una terapia di supporto, con mantenimento della filtrazione glomerulare. La vancomicina viene scarsamente eliminata dal sangue con emodialisi o dialisi peritoneale. È stato osservato un beneficio limitato mediante emoperfusione con resina di Amberlite XAD-4.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: JO1X A01.

Meccanismo d'azione:

La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico triciclico che inibisce la sintesi della parete cellulare nei batteri sensibili mediante il legame ad alta affinità col gruppo terminale D-alanil-D-alanina dei precursori della parete cellulare. Il farmaco ha un'azione battericida per i microrganismi in fase di divisione.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD):

Si ritiene che l'attività della vancomicina sia dipendente dal tempo.

Meccanismo di resistenza:

La resistenza acquisita ai glicopeptidi è più comune negli enterococchi ed è basata sull'acquisizione di diversi complessi di geni *van* che alterano il bersaglio D-alanil-D-alanina in D-alanil-D-lattato oppure D-alanil-D-serina, che legano scarsamente la vancomicina. È stata segnalata resistenza crociata con la teicoplanina per alcuni geni *van*. I geni *van* vengono riscontrati raramente nello *Staphylococcus aureus*, in cui le alterazioni della struttura della parete cellulare danno luogo a una sensibilità "intermedia", più comunemente eterogenea.

Sensibilità:

La vancomicina è particolarmente attiva contro i batteri gram-positivi, quali stafilococchi, streptococchi, enterococchi, pneumococchi, clostridi e difteroidi. I batteri gram-negativi sono resistenti.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente nel caso del trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Breakpoint

Raccomandazioni EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Anaerobi gram-positivi</i>	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l
<i>Non correlati alla specie*</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

*I breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalle distribuzioni MIC di specie specifiche. Devono essere utilizzati esclusivamente per specie alle quali non è stato assegnato alcun breakpoint specie-specifico e non per le specie per le quali non è consigliato effettuare test di sensibilità.

<u>Classi</u>
<u>Specie comunemente sensibili</u>
Batteri gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasi-negativo</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Organismi intrinsecamente resistenti</u>
Batteri gram-negativi <i>Chlamydia spp.</i> Micobatteri <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Rickettsia spp.</i>

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La vancomicina viene somministrata per via endovenosa per il trattamento di infezioni sistemiche. In caso di pazienti con funzionalità renale normale, l'infusione endovenosa di dosi multiple da 1 g di vancomicina (15 mg/kg) per 60 minuti produce concentrazioni plasmatiche medie immediatamente di circa 50-60 mcg/ml, 20-25 mcg/ml e 5-10 mcg/ml rispettivamente, 2 ore e 11 ore dopo il termine dell'infusione. L'infusione endovenosa di dosi multiple da 500 mg per 30 minuti produce concentrazioni plasmatiche medie di circa 40-50 mg/l, 19-20 mg/l e 10-11 mg/l rispettivamente 2 ore e 6 ore subito dopo il termine dell'infusione. I livelli plasmatici ottenuti dopo dosi multiple sono simili a quelli conseguiti dopo una singola dose.

In caso di uso orale, la vancomicina virtualmente non viene assorbita essendo fortemente polare. Dopo la somministrazione viene rilevata in forma attiva nelle feci, pertanto rappresenta un farmaco chemioterapico idoneo per la colite pseudomembranosa e la colite stafilococcica.

Distribuzione

A concentrazioni sieriche di vancomicina comprese tra 10 mg/l e 100 mg/l, il legame del farmaco alle proteine plasmatiche è circa il 30-55%, determinato per ultrafiltrazione.

Dopo la somministrazione endovenosa di vancomicina cloridrato, si osservano concentrazioni inibitorie nei liquidi pleurici, pericardici, ascitici e sinoviali, nelle urine, nel liquido di dialisi peritoneale e nel tessuto dell'appendice atriale.

Nelle meningi non infiammate, la vancomicina attraversa la barriera emato-encefalica solo in bassa misura.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della vancomicina è di 4-6 ore in pazienti con funzionalità renale normale. Nelle prime 24 ore, circa l'80% di una dose somministrata di vancomicina viene escreto nelle urine mediante filtrazione glomerulare. La disfunzione renale ritarda l'escrezione della vancomicina. Nei pazienti anefrici, l'emivita media è di 7,5 giorni. Il farmaco viene metabolizzato in piccola parte. Circa il 35-65% di una dose di vancomicina somministrata per via intraperitoneale durante la dialisi peritoneale viene assorbita a livello sistemico entro sei ore. Con l'iniezione intraperitoneale di 30 mg/kg di vancomicina si ottengono concentrazioni sieriche di circa 8 mg per litro. Sebbene la vancomicina non venga eliminata efficacemente mediante emodialisi o dialisi peritoneale, sono stati segnalati casi di aumento della clearance della vancomicina con l'emoperfusione e l'emofiltrazione. La clearance totale sistemica e renale della vancomicina può essere ridotta nei soggetti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute.

Dati limitati sugli effetti mutageni mostrano risultati negativi, mentre non sono disponibili studi a lungo termine su animali relativi al potenziale cancerogeno. Negli studi di teratogenicità, nei quali ratti e conigli venivano trattati con dosi di farmaco corrispondenti approssimativamente alla dose umana in base alla superficie corporea (mg/m^2), non sono stati osservati effetti teratogeni diretti o indiretti.

Non sono disponibili studi condotti su animali relativi all'uso nel periodo perinatale/postnatale o agli effetti sulla fertilità.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

La vancomicina in soluzione ha un pH basso che può causare instabilità chimica o fisica se il prodotto viene miscelato con altri composti. Non si deve miscelare con soluzioni alcaline. Prima dell'uso, si deve ispezionare visivamente ciascuna soluzione parenterale per verificare l'eventuale presenza di precipitato o alterazioni della colorazione.

Questo medicinale non deve essere miscelato insieme ad altri prodotti medicinali fatta eccezione per quelli riportati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere, come confezionata per la vendita:

2 anni.

Concentrato ricostituito:

Il concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito subito dopo la ricostituzione.

Prodotto diluito:

Dal punto di vista microbiologico e chimico-fisico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere, come confezionata per la vendita:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Concentrato ricostituito e prodotto diluito:

Per le condizioni di conservazione del concentrato ricostituito e del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 ml in vetro incolore di tipo 1, con tappo di clorobutile di tipo 1 rivestito con silicone e tappo flip-off grigio di alluminio/polipropilene.

Contenuto della confezione: 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere ricostituito e il concentrato così ottenuto deve essere diluito prima dell'uso.

Preparazione del concentrato ricostituito:

Sciogliere il contenuto di ciascun flaconcino da 500 mg in 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Aspetto del concentrato ricostituito:

Soluzione limpida e incolore, priva di particelle.

Un ml di concentrato ricostituito contiene 50 mg di vancomicina.

Per le condizioni di conservazione del concentrato ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

Preparazione della soluzione finale diluita per infusione:

Il concentrato ricostituito contenente 50 mg/ml di vancomicina deve essere ulteriormente diluito immediatamente dopo la ricostituzione.

I diluenti adatti sono:

Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, glucosio 50 mg/ml (5%) per preparazioni iniettabili, soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e glucosio 50 mg/ml (5%) per preparazioni iniettabili, oppure Ringer acetato per preparazioni iniettabili.

Prima della somministrazione, si deve ispezionare visivamente la soluzione ricostituita e la soluzione diluita per verificare l'eventuale presenza di particolato o alterazioni della colorazione. Deve essere utilizzata esclusivamente una soluzione limpida e incolore, priva di particelle.

Infusione intermittente:

Il concentrato ricostituito contenente 500 mg di vancomicina (50 mg/ml) deve essere ulteriormente diluito con almeno 100 ml di diluente immediatamente dopo la ricostituzione.

La concentrazione di vancomicina nella soluzione per infusione non deve superare 5 mg/ml.

La dose desiderata deve essere somministrata lentamente per infusione endovenosa, ad una velocità non superiore a 10 mg/minuto, per almeno 60 minuti o anche più a lungo.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

I flaconcini sono esclusivamente monouso. Il prodotto inutilizzato deve essere scartato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041489016/M - "500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1
flaconcino in vetro da 10 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23/03/2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vancomicina Pfizer 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 1000 mg di vancomicina (come vancomicina cloridrato) equivalenti a 1.000.000 UI.

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

‘Agglomerato poroso di colore da bianco a crema’.

Dopo la ricostituzione, si ottiene una soluzione avente pH all'incirca pari a 3.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La vancomicina per via endovenosa è indicata per le seguenti infezioni gravi causate da batteri gram-positivi sensibili alla vancomicina che non possono essere trattate o non rispondono ad altri antibiotici, quali penicilline e cefalosporine, oppure a essi resistenti (vedere paragrafo 5.1):

- endocarditi
- infezioni delle ossa (osteomielite)
- polmoniti
- infezioni dei tessuti molli

Laddove si ritenga appropriato, la somministrazione della vancomicina deve essere associata ad altri farmaci antibatterici, con particolare riferimento al trattamento dell'endocardite.

La vancomicina può essere utilizzata per la profilassi perioperatoria contro l'endocardite batterica in pazienti con elevato rischio di sviluppare endocardite batterica, qualora sottoposti a procedure chirurgiche maggiori (ad esempio procedure cardiache e vascolari, ecc.), ai quali non può essere somministrato un farmaco antibatterico beta-lattamico adeguato.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato dei farmaci antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

La vancomicina deve essere somministrata esclusivamente per via parenterale con infusione endovenosa lenta (velocità non superiore a 10 mg/min, per almeno 60 min) sufficientemente diluita (almeno 100 ml per 500 mg o almeno 200 ml per 1000 mg). Ai pazienti che necessitino di una restrizione dell'apporto di fluidi, è possibile somministrare una soluzione di 500 mg/50 ml oppure 1000 mg/100 ml. L'uso di tali concentrazioni più elevate può aumentare il rischio di effetti indesiderati correlati all'infusione. Tuttavia, gli eventi correlati all'infusione possono verificarsi a qualsiasi velocità o concentrazione.

La dose deve essere adattata individualmente in base al peso, all'età e alla funzionalità renale. È possibile misurare i livelli di vancomicina per agevolare l'aggiustamento della dose.

Per informazioni sulla preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6.

Uso endovenoso (infusione) in pazienti con funzionalità renale normale:

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

La dose endovenosa giornaliera raccomandata è di 2000 mg; suddivisa in dosi da 500 mg ogni 6 ore o 1000 mg ogni 12 ore, oppure 30-40 mg/kg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere.

Per l'endocardite batterica, il regime generalmente accettato è di 1000 mg di vancomicina per via endovenosa ogni 12 ore per 4 settimane, in monoterapia oppure in associazione con altri antibiotici (gentamicina più rifampicina, gentamicina, streptomina). L'endocardite enterococcica deve essere trattata per 6 settimane con vancomicina in associazione con un aminoglicoside. Consultare le linee guida ufficiali.

Bambini di età compresa fra un mese e 12 anni:

Il dosaggio endovenoso abituale è 10 mg/kg per dose somministrata ogni sei ore (dosaggio giornaliero totale: 40 mg/kg di peso corporeo). Ogni dose deve essere somministrata nell'arco di almeno 60 minuti.

Neonati (al termine della gestazione):

0-7 giorni di vita: una dose iniziale di 15 mg/kg, seguita da 10 mg/kg ogni 12 ore.

7-30 giorni di vita: una dose iniziale di 15 mg/kg, seguita da 10 mg/kg ogni 8 ore.

Ogni dose deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. In questi pazienti potrebbe essere giustificato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina.

Gravidanza:

Si è osservato che potrebbe essere necessario aumentare le dosi in maniera significativa per ottenere concentrazioni sieriche terapeutiche nelle pazienti incinta. Vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento.

Pazienti anziani:

Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio superiore maggiore del previsto a causa della funzionalità renale ridotta (vedere di seguito).

Pazienti obesi:

Potrebbe essere necessaria una variazione delle dosi giornaliere abituali.

Pazienti con insufficienza epatica:

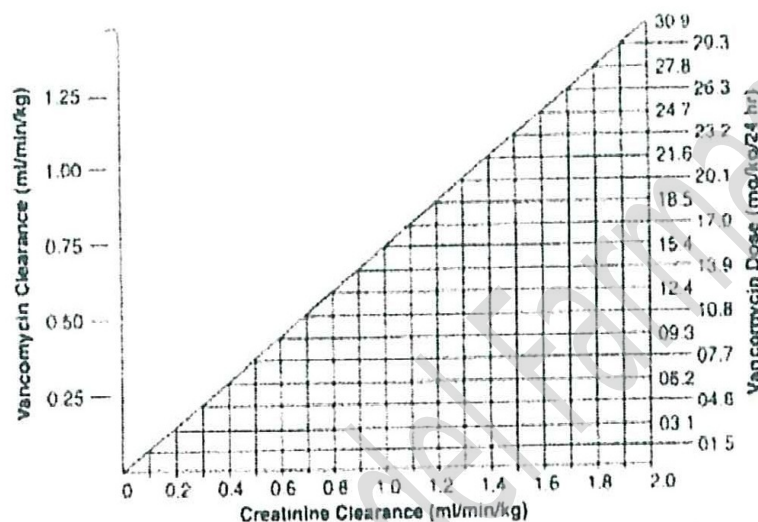
Non vi è evidenza della necessità di ridurre la dose in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Devono essere apportati degli aggiustamenti del dosaggio per evitare livelli sierici tossici. Nei neonati prematuri e negli anziani, potrebbero essere necessarie riduzioni del dosaggio maggiori del previsto a causa della funzionalità renale ridotta. In questi

pazienti si consiglia un monitoraggio regolare dei livelli sierici in quanto è stato segnalato accumulo, in particolare dopo terapia prolungata.

Le concentrazioni sieriche di vancomicina possono essere determinate mediante l'uso di un dosaggio microbiologico, di un radioimmunosaggio, di un dosaggio immunologico a fluorescenza con luce polarizzata o di una cromatografia liquida ad alta pressione. È fornito il seguente nomogramma, basato sui valori della clearance della creatinina, come indicazione per l'adeguamento della dose:



Dosage nomogram for vancomycin in patients with impaired renal function

English	Italian
Vancomycin Clearance (ml/min/kg)	Clearance della vancomicina (ml/min/kg)
Creatinine Clearance (ml/min/kg)	Clearance della creatinina (ml/min/kg)
Vancomycin Dose (mg/kg/24 hr)	Dose di vancomicina (mg/kg/24 ore)
Dosage nomogram for vancomycin in patients with impaired renal function	Nomogramma del dosaggio per la vancomicina in pazienti con compromissione della funzionalità renale

Il nomogramma non è valido per i pazienti funzionalmente anefrici dializzati. Per questi pazienti, deve essere somministrata una dose di carico di 15 mg/kg di peso corporeo per raggiungere tempestivamente i livelli sierici terapeutici e la dose necessaria per mantenere livelli stabili è 1,9 mg/kg/24 ore. Poiché è opportuno somministrare singole dosi di mantenimento comprese fra 250 mg e 1 g, nei pazienti con marcata compromissione della funzionalità renale è possibile somministrare la dose a intervalli di alcuni giorni invece che ogni giorno. In caso di anuria si raccomanda una dose da 1 g ogni sette-dieci giorni.

Se è disponibile solo il livello di creatinina sierica, è possibile applicare la seguente formula per calcolare la clearance della creatinina:

Uomini:
$$\frac{\text{Peso (kg)} \times [140 - \text{età (anni)}]}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/100 ml)}}$$

Donne: 0,85 x valore calcolato con la formula sopra indicata

Per istruzioni sulla preparazione delle soluzioni, vedere paragrafo 6.6.

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche della vancomicina:

La concentrazione sierica della vancomicina deve essere monitorata il secondo giorno di trattamento, immediatamente prima della dose successiva e un'ora dopo l'infusione. I livelli terapeutici della vancomicina nel sangue devono essere compresi fra 30 e 40 mg/l (massimo: 50 mg/l) un'ora dopo aver terminato l'infusione; il livello minimo (immediatamente prima della somministrazione successiva) deve risultare fra 5 e 10 mg/l.

Normalmente è opportuno monitorare le concentrazioni due o tre volte a settimana.

Durata del trattamento:

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione, nonché dall'evoluzione clinica e batteriologica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla vancomicina

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione rapida in bolo (ossia nell'arco di alcuni minuti) può essere associata a ipotensione eccessiva, compreso shock e, raramente, arresto cardiaco, reazioni istamino-simili, reazione cutanea maculopapulare o eritematosa ("sindrome dell'uomo rosso" o "sindrome del collo rosso"). La vancomicina deve essere infusa in una soluzione diluita, nell'arco di un periodo non inferiore a 60 minuti per evitare reazioni correlate all'infusione rapida. L'interruzione dell'infusione in genere provoca l'immediata cessazione di queste reazioni (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione e paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

A causa del potenziale di ototossicità e nefrotossicità, la vancomicina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale e la dose deve essere ridotta in base al grado di compromissione renale. Il rischio di tossicità è notevolmente maggiore in caso di concentrazioni ematiche elevate o terapia prolungata. Si devono monitorare regolarmente i livelli ematici ed eseguire esami periodici di valutazione della funzionalità renale.

La vancomicina dovrebbe essere evitata nei pazienti con perdita dell'udito pregressa. Se somministrata a tali pazienti, la dose deve essere regolata, se possibile, determinando periodicamente il livello del farmaco nel sangue. La sordità può essere preceduta da tinnito.

I pazienti anziani sono più soggetti al danno uditivo. L'esperienza con altri antibiotici suggerisce che la sordità può progredire nonostante l'interruzione del trattamento.

Uso pediatrico: nei neonati prematuri e nei lattanti potrebbe essere opportuno verificare le concentrazioni sieriche desiderate di vancomicina. Nei bambini, la somministrazione concomitante di vancomicina e di anestetici è stata associata a eritema e rossore istamino-simile.

Uso negli anziani: la naturale riduzione della filtrazione glomerulare con l'avanzare dell'età può portare a concentrazioni sieriche elevate di vancomicina se il dosaggio non viene aggiustato (vedere 'Posologia e modo di somministrazione').

Precauzioni

Il monitoraggio regolare dei livelli ematici di vancomicina è indicato nell'uso a lungo termine, soprattutto in pazienti con disfunzioni renali o compromissione dell'udito, nonché in caso di somministrazione contemporanea di sostanze nefrotossiche oppure ototossiche.

La titolazione delle dosi deve essere effettuata in base ai livelli sierici. Si devono monitorare regolarmente i livelli ematici ed eseguire esami periodici di valutazione della funzionalità renale.

I pazienti con funzionalità renale al limite e i soggetti di età superiore ai 60 anni devono essere sottoposti a esami ripetuti della funzionalità uditiva e dei livelli di vancomicina nel sangue. Tutti i pazienti trattati con il farmaco devono essere sottoposti periodicamente a studi ematologici, analisi delle urine ed esami della funzionalità renale.

La vancomicina è estremamente irritante per i tessuti e causa necrosi nel sito di iniezione se iniettata per via intramuscolare, pertanto deve essere infusa per via endovenosa. In molti pazienti trattati con vancomicina si sviluppano dolore nel sito di iniezione e tromboflebite, talvolta gravi.

La frequenza e la gravità della tromboflebite possono essere ridotte al minimo somministrando il farmaco lentamente in soluzione diluita (da 2,5 a 5,0 g/l) e applicando una rotazione dei siti di infusione.

L'uso prolungato della vancomicina può indurre la crescita eccessiva di organismi non sensibili. È essenziale l'attenta osservazione del paziente. Se si sviluppa una superinfezione durante la terapia, devono essere adottate misure appropriate. Sono stati segnalati rari casi di colite pseudomembranosa, dovuta a *C. difficile*, sviluppati in pazienti trattati con Vancomicina Pfizer per via endovenosa.

Poiché sono stati segnalati casi di ipersensibilità crociata, la vancomicina deve essere somministrata con cautela ai pazienti con ipersensibilità nota alla teicoplanina.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di vancomicina e di anestetici è stata associata a eritema, arrossamenti istamino-simili e reazioni anafilattoidi.

È stato segnalato che la frequenza degli eventi correlati all'infusione aumenta con la somministrazione concomitante di farmaci anestetici. Gli eventi correlati all'infusione possono essere ridotti al minimo con la somministrazione di vancomicina in infusione 60 minuti prima dell'induzione degli anestetici.

L'uso sistemico contemporaneo o consecutivo o topico di altri farmaci potenzialmente *ototossici*, *neurotossici* o *nefrotossici*, quali amfotericina B, aminoglicosidi, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino, se necessario, richiede un attento monitoraggio.

La somministrazione concomitante di vancomicina e bloccanti neuromuscolari aumenta il rischio di blocco neuromuscolare.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi è ancora esperienza sufficiente sulla sicurezza della vancomicina durante la gravidanza nella donna. Gli studi tossicologici di riproduzione sugli animali non indicano alcun effetto sullo sviluppo embrionale, fetale o sul periodo gestazionale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, la vancomicina è in grado di attraversare la placenta, pertanto non è possibile escludere un rischio potenziale di ototossicità e nefrotossicità embrionale e neonatale. La vancomicina, pertanto, deve essere somministrata in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Allattamento:

La vancomicina viene escreta nel latte umano e pertanto deve essere utilizzata durante il periodo dell'allattamento solo in caso di fallimento della terapia con altri antibiotici. La vancomicina deve essere somministrata con cautela alle madri che allattano al seno, a causa delle reazioni avverse potenziali nel lattante (alterazioni della flora batterica intestinale con diarrea, colonizzazione di funghi lievito-simile e possibile sensibilizzazione).

Data l'importanza di questo farmaco per le madri che allattano, si deve considerare l'interruzione dell'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La vancomicina ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono definite secondo la seguente classificazione MedDRA:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infusione endovenosa:

Le reazioni avverse più comuni sono flebite e reazioni pseudo-allergiche collegate all'infusione endovenosa troppo rapida della vancomicina.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario:

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): perdita dell'udito transitoria o permanente.

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): tinnito, capogiro.

Patologie cardiache:

Molto rare ($< 1/10.000$): arresto cardiaco.

Patologie vascolari:

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): diminuzione della pressione arteriosa.

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dispnea, stridore.

Patologie gastrointestinali:
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): nausea.
Molto rare ($< 1/10.000$): enterocolite pseudomembranosa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): esantema e infiammazione delle mucose, prurito, orticaria.
Molto rare ($< 1/10.000$): dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, dermatosi bullosa a IgA lineari.

Patologie renali e urinarie:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): insufficienza renale che si manifesta principalmente con aumento di creatinina sierica.
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): flebite, arrossamento della parte superiore del corpo e del viso.
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): febbre indotta da farmaco, brividi. Dolore toracico e dei muscoli dorsali.

Eventi correlati all'infusione:
Durante o subito dopo l'infusione rapida possono verificarsi reazioni anafilattoidi, inclusa ipotensione, dispnea, orticaria o prurito. Possono verificarsi arrossamento della cute nella parte superiore del corpo (sindrome dell'uomo rosso), dolore e crampi muscolari al torace o ai muscoli dorsali.
Le reazioni regrediscono quando viene interrotta la somministrazione, in genere tra i 20 minuti e le 2 ore. La vancomicina deve essere infusa lentamente (per oltre 60 minuti, vedere paragrafo 4.4).

L'ototossicità può essere reversibile o permanente ed è stata segnalata principalmente a seguito di sovradosaggio, in pazienti con anamnesi di diminuzione dell'udito e con terapia concomitante con altri farmaci ototossici, ad esempio gli aminoglicosidi.

4.9 Sovradosaggio

Si consiglia una terapia di supporto, con mantenimento della filtrazione glomerulare. La vancomicina viene scarsamente eliminata dal sangue con emodialisi o dialisi peritoneale. È stato osservato un beneficio limitato mediante emoperfusione con resina di Amberlite XAD-4.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: JO1X A01.

Meccanismo d'azione:

La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico tricyclico che inibisce la sintesi della parete cellulare nei batteri sensibili mediante il legame ad alta affinità al gruppo terminale D-alanil-D-alanina dei precursori della parete cellulare. Il farmaco ha un'azione battericida per i microrganismi in fase di divisione.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD):

Si ritiene che l'attività della vancomicina sia dipendente dal tempo.

Meccanismo di resistenza:

La resistenza acquisita ai glicopeptidi è più comune negli enterococchi ed è basata sull'acquisizione di diversi complessi di geni *van* che alterano il bersaglio D-alanil-D-alanina in D-alanil-D-lattato oppure D-alanil-D-serina, che legano scarsamente la vancomicina. È stata segnalata resistenza crociata con la teicoplanina per alcuni geni *van*. I geni *van* vengono riscontrati raramente nello *Staphylococcus aureus*, in cui le alterazioni della struttura della parete cellulare danno luogo a una sensibilità "intermedia", più comunemente eterogenea.

Sensibilità:

La vancomicina è particolarmente attiva contro i batteri gram-positivi, quali stafilococchi, streptococchi, enterococchi, pneumococchi, clostridi e difteroidi. I batteri gram-negativi sono resistenti.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente nel caso del trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Breakpoint

Raccomandazioni EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Anaerobi gram-positivi</i>	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l
<i>Non correlati alla specie*</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

*I breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalle distribuzioni MIC di specie specifiche. Devono essere utilizzati esclusivamente per specie alle quali non è stato assegnato alcun breakpoint specie-specifico e non per le specie per le quali non è consigliato effettuare test di sensibilità.

<u>Classi</u>
<u>Specie comunemente sensibili</u>
Batteri gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasi-negativo</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Organismi intrinsecamente resistenti</u>
Batteri gram-negativi <i>Chlamydia spp.</i> Micobatteri <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Rickettsia spp.</i>

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La vancomicina viene somministrata per via endovenosa per il trattamento di infezioni sistemiche. In caso di pazienti con funzionalità renale normale, l'infusione endovenosa di dosi multiple da 1 g di vancomicina (15 mg/kg) per 60 minuti produce concentrazioni plasmatiche medie immediatamente di circa 50-60 mcg/ml, 20-25 mcg/ml e 5-10 mcg/ml rispettivamente, 2 ore e 11 ore dopo il termine dell'infusione. L'infusione endovenosa di dosi multiple da 500 mg per 30 minuti produce concentrazioni plasmatiche medie di circa 40-50 mg/l, 19-20 mg/l e 10-11 mg/l rispettivamente, 2 ore e 6 ore subito dopo il termine dell'infusione. I livelli plasmatici ottenuti dopo dosi multiple sono simili a quelli conseguiti dopo una singola dose.

In caso di uso orale, la vancomicina virtualmente non viene assorbita essendo fortemente polare. Dopo la somministrazione viene rilevata in forma attiva nelle feci, pertanto rappresenta un farmaco chemioterapico idoneo per la colite pseudomembranosa e la colite stafilococcica.

Distribuzione

A concentrazioni sieriche di vancomicina comprese tra 10 mg/l e 100 mg/l, il legame del farmaco alle proteine plasmatiche è circa il 30-55%, determinato per ultrafiltrazione.

Dopo la somministrazione endovenosa di vancomicina cloridrato, si osservano concentrazioni inibitorie nei liquidi pleurici, pericardici, ascitici e sinoviali, nelle urine, nel liquido di dialisi peritoneale e nel tessuto dell'appendice atriale.

Nelle meningi non infiammate, la vancomicina attraversa la barriera emato-encefalica solo in bassa misura.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della vancomicina è di 4-6 ore in pazienti con funzionalità renale normale. Nelle prime 24 ore, circa l'80% di una dose somministrata di vancomicina viene escreto nelle urine mediante filtrazione glomerulare. La disfunzione renale ritarda l'escrezione della vancomicina. Nei pazienti anefrici, l'emivita media è di 7,5 giorni. Il farmaco viene metabolizzato in piccola parte. Circa il 35-65% di una dose di vancomicina somministrata per via intraperitoneale durante la dialisi peritoneale viene assorbita a livello sistemico entro sei ore. Con l'iniezione intraperitoneale di 30 mg/kg di vancomicina si ottengono concentrazioni sieriche di circa 8 mg per litro. Sebbene la vancomicina non venga eliminata efficacemente mediante emodialisi o dialisi peritoneale, sono stati segnalati casi di aumento della clearance della vancomicina con l'emoperfusione e l'emofiltrazione. La clearance totale sistemica e renale della vancomicina può essere ridotta nei soggetti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute.

Dati limitati sugli effetti mutageni mostrano risultati negativi, mentre non sono disponibili studi a lungo termine su animali relativi al potenziale cancerogeno. Negli studi di teratogenicità, nei quali ratti e conigli venivano trattati con dosi di farmaco corrispondenti approssimativamente alla dose umana in base alla superficie corporea (mg/m^2), non sono stati osservati effetti teratogeni diretti o indiretti.

Non sono disponibili studi condotti su animali relativi all'uso nel periodo perinatale/postnatale o agli effetti sulla fertilità.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

La vancomicina in soluzione ha un pH basso che può causare instabilità chimica o fisica se il prodotto viene miscelato con altri composti. Non si deve miscelare con soluzioni alcaline. Prima dell'uso, si deve ispezionare visivamente ciascuna soluzione parenterale per verificare l'eventuale presenza di precipitato o alterazioni della colorazione.

Questo medicinale non deve essere miscelato insieme ad altri prodotti medicinali fatta eccezione per quelli riportati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere, come confezionata per la vendita:

2 anni.

Concentrato ricostituito:

Il concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito subito dopo la ricostituzione.

Prodotto diluito:

Dal punto di vista microbiologico e chimico-fisico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere, come confezionata per la vendita:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Concentrato ricostituito e prodotto diluito:

Per le condizioni di conservazione del concentrato ricostituito e del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 20 ml in vetro incolore di tipo 1, con tappo di clorobutile di tipo 1 rivestito con silicone e tappo flip-off verde di alluminio/polipropilene.

Contenuto della confezione: 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere ricostituito e il concentrato così ottenuto deve essere diluito prima dell'uso.

Preparazione del concentrato ricostituito:

Sciogliere il contenuto di ciascun flaconcino da 1000 mg in 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Aspetto del concentrato ricostituito:

Soluzione limpida e incolore, priva di particelle.

Un ml di concentrato ricostituito contiene 50 mg di vancomicina.

Per le condizioni di conservazione del concentrato ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

Preparazione della soluzione finale diluita per infusione:

Il concentrato ricostituito contenente 50 mg/ml di vancomicina deve essere ulteriormente diluito immediatamente dopo la ricostituzione.

I diluenti adatti sono:

Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, glucosio 50 mg/ml (5%) per preparazioni iniettabili, soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e glucosio 50 mg/ml (5%) per preparazioni iniettabili, oppure Ringer acetato per preparazioni iniettabili.

Prima della somministrazione, si deve ispezionare visivamente la soluzione ricostituita e la soluzione diluita per verificare l'eventuale presenza di particolato o alterazioni della colorazione. Deve essere utilizzata esclusivamente una soluzione limpida e incolore, priva di particelle.

Infusione intermittente:

Il concentrato ricostituito contenente 1000 mg di vancomicina (50 mg/ml) deve essere ulteriormente diluito con almeno 200 ml di diluente immediatamente dopo la ricostituzione.

La concentrazione di vancomicina nella soluzione per infusione non deve superare 5 mg/ml.

La dose desiderata deve essere somministrata lentamente per infusione endovenosa, ad una velocità non superiore a 10 mg/minuto, per almeno 60 minuti o anche più a lungo.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

I flaconcini sono esclusivamente monouso. Il prodotto inutilizzato deve essere scartato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71

04100 Latina

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041489028/M "1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1
flaconcino in vetro da 20 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23/03/2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2012

Agenzia Italiana del Farmaco