

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VANCOMICINA HIKMA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale

VANCOMICINA HIKMA 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VANCOMICINA HIKMA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale

Ogni flaconcino contiene: 500 mg di vancomicina (come vancomicina cloridrato), equivalente a 500.000 UI di vancomicina

VANCOMICINA HIKMA 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale

Ogni flaconcino contiene: 1000 mg di vancomicina (come vancomicina cloridrato), equivalente a 1.000.000 UI di vancomicina

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione e soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Vancomicina polvere per concentrato soluzione per infusione è indicata nella terapia delle infezioni stafilococciche gravi sostenute da ceppi meticillino-resistenti. E' particolarmente indicato in quei pazienti che, o non possono essere trattati con penicilline/cefalosporine, o non hanno risposto a questo trattamento; oppure in quei casi in cui i microrganismi in gioco sono sensibili alla vancomicina e resistenti agli altri antibiotici.

Somministrazione per via endovenosa

Vancomicina è indicata in tutti i gruppi di età per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- infezioni complesse della pelle e dei tessuti molli (cSSTI)
- infezioni ossee e delle articolazioni
- polmonite comunitaria acquisita (CAP)
- polmonite nosocomiale (HAP), compresa polmonite associata ai sistemi di ventilazione (VAP)
- endocardite infettiva
- batteriemia che si verifica in associazione a, o si sospetta che sia associata a, una qualsiasi delle infezioni elencate sopra.

Campioni per colture batteriologiche dovrebbero essere ottenuti per isolare ed identificare l'organismo responsabile e per determinare la sua sensibilità al cloridrato di vancomicina.

Vancomicina è anche indicata in tutti i gruppi di età per la profilassi antibatterica perioperatoria in pazienti che sono ad alto rischio di

sviluppare endocardite batterica quando si sottopongono a procedure chirurgiche importanti.

Somministrazione orale

Vancomicina polvere per concentrato per soluzione per infusione può essere somministrata per via orale nelle coliti pseudomembranose associate ad antibioticoterapia causate da Clostridium difficile.

Vancomicina è indicata in tutti i gruppi di età per il trattamento delle infezioni da Clostridium difficile (CDI) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

E' necessario fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dove appropriato, vancomicina deve essere somministrata in combinazione con altri agenti antibatterici.

Somministrazione per via endovenosa

La dose iniziale deve essere basata sul peso corporeo totale. I successivi aggiustamenti della dose devono essere basati sulle concentrazioni sieriche per ottenere le concentrazioni terapeutiche stabilite. Deve essere tenuta in considerazione la funzione renale per le dosi successive e per l'intervallo di somministrazione.

Pazienti di età pari e superiore a 12 anni

La dose raccomandata è 15-20 mg/kg di peso corporeo ogni 8-12 h (non deve superare 2 g per dose).

In pazienti gravemente malati può essere usata una dose iniziale di 25-30 mg/kg di peso corporeo per facilitare la possibilità di ottenere rapidamente la concentrazione sierica minima stabilita.

Infanti e bambini da un mese fino a 12 anni di età:

La dose raccomandata è 10-15 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore (vedere paragrafo 4.4)

I neonati a termine (dalla nascita fino a 27 giorni di età) e i neonati prematuri (dalla nascita alla data prevista della nascita più 27 giorni)

Per stabilire il regime di dosaggio per i neonati, deve essere chiesto il parere di un medico esperto nella cura dei neonati. Un possibile modo di dosare la vancomicina nei neonati è illustrato nella seguente tabella: (vedere paragrafo 4.4)

PMA (settimane)	Dose(mg/kg)	Intervallo di somministrazione (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

PMA: età post-mestruale [(tempo trascorso dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale e la nascita (età gestazionale) più il tempo trascorso dopo la nascita (età post-natale)].

Profilassi perioperatoria dell'endocardite batterica in tutti i gruppi di età
La dose raccomandata è una dose iniziale di 15 mg/kg prima dell'induzione dell'anestesia. In base alla durata dell'intervento, può essere richiesta una seconda dose di vancomicina.

Durata del trattamento

La durata suggerita del trattamento è mostrata nella tabella sottostante. In ogni caso, la durata del trattamento deve essere aggiustata in base al tipo e alla gravità dell'infezione e della risposta clinica individuale.

Indicazione	Durata del trattamento
Infezioni complesse della pelle e dei tessuti molli - Non necrotizzante - Necrotizzante	7-14 giorni 4-6 settimane*
Infezioni ossee e delle articolazioni	4-6 settimane**
Polmonite comunitaria	7-14 giorni
Polmonite nosocomiale, compresa polmonite associata ai sistemi di ventilazione	7-14 giorni
Endocardite infettiva	4-6 settimane***
Meningite batterica acuta (Per le formulazioni parenterali autorizzate per la meningite batterica acuta)	10-21 giorni

*Continuare fino quando non sia necessario ulteriore debridement, il paziente sia migliorato clinicamente e il paziente sia stato senza febbre da 48-72 ore.

** Nel caso di infezioni articolari periprotetiche devono essere presi in considerazione periodi più lunghi di trattamento di soppressione orale con gli antibiotici indicati.

***La durata e la necessità di terapia combinata è basata sul tipo di valvola e di organismo

Popolazioni particolari

Anziani

Possono essere necessarie dosi di mantenimento più basse a causa della riduzione della funzione renale correlata all'età.

Compromissione renale

Nei pazienti pediatrici e adulti con compromissione renale, deve essere presa in considerazione la possibilità di una dose iniziale seguita da livelli sierici minimi di vancomicina, invece di un regime di dosaggio programmato, in particolare in pazienti con grave compromissione renale o in quelli sottoposti a terapia renale sostitutiva (RRT), a causa dei molti fattori variabili che possono compromettere i livelli di vancomicina in tali pazienti.

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, la dose iniziale non deve essere ridotta. Nei pazienti con grave insufficienza renale, è preferibile

prolungare l'intervallo di somministrazione piuttosto che somministrare dosi giornaliere più basse.

Deve essere posta particolare considerazione alla somministrazione concomitante di medicinali che possono ridurre la clearance della vancomicina e/o potenziare i suoi effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4).

La vancomicina è scarsamente dializzabile mediante emodialisi intermittente. Tuttavia, l'uso di membrane ad alto flusso e della terapia renale sostitutiva continua (CRRT) aumenta la clearance della vancomicina e richiede generalmente un dosaggio sostitutivo (di solito dopo la sessione di emodialisi in caso di emodialisi intermittente).

Adulti

Aggiustamenti della dose in pazienti adulti possono essere basati sul tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) mediante la seguente formula:

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

Donne: $0,85 \times \text{valore calcolato dalla formula precedente}$.

La dose iniziale abituale per i pazienti adulti è 15-20 mg/kg che può essere somministrata ogni 24 ore nei pazienti con clearance della creatinina tra 20 e 49 ml/min. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) o in quelli in terapia renale sostitutiva, la tempistica appropriata e la quantità di dosi successive dipende in gran parte dalla modalità di RRT e deve essere basata sui livelli minimi di vancomicina sierica e sulla funzione renale residua (vedere paragrafo 4.4).

In base alla situazione clinica, può essere presa in considerazione la possibilità di ritardare la dose successiva per aspettare i risultati dei livelli di vancomicina.

Nei pazienti gravemente malati con insufficienza renale, la dose di carico iniziale (25-30 mg/kg) non deve essere ridotta.

Popolazione pediatrica

Gli aggiustamenti della dose nei pazienti pediatrici con età pari o superiore ad 1 anno, possono essere basati sul tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) mediante la formula di Schwartz rivista:

$\text{eGFR (mL/min/1,73m}^2) = (\text{altezza cm} \times 0,413) / \text{creatinina sierica (mg/dl)}$

$\text{eGFR (mL/min/1,73m}^2) = (\text{altezza cm} \times 36,2) / \text{creatinina sierica (}\mu\text{mol/L)}$

Per i neonati e gli infanti con meno di 1 anno di età, deve essere richiesto il parere di un esperto, poiché la formula di Schwartz non è pertinente per loro.

Le raccomandazioni orientative di dosaggio per la popolazione pediatrica sono mostrate nella tabella sottostante che segue gli stessi principi dei pazienti adulti.

GFR (mL/min/1,73 m ²)	Dose EV	Frequenza
50-30	15 mg/kg	ogni 12 ore
29-10	15 mg/kg	Ogni 24 ore
<10	10-15 mg/kg	ri-dosare in base ai livelli*
Emodialisi intermittente		
Dialisi peritoneale	15 mg/kg	ri-dosare in base ai
Terapia renale sostitutiva		

continua		livelli*
----------	--	----------

*La tempistica appropriata e la quantità di dosi successive dipende in gran parte dalla modalità del RRT e deve essere basata sui livelli di vancomicina sierica ottenuti prima del dosaggio e sulla funzione renale residua. In base alla situazione clinica, può essere presa in considerazione la possibilità di ritardare la dose successiva per aspettare i risultati dei livelli di vancomicina.

Compromissione epatica:

Non è necessario un adattamento del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Gravidanza

Possono essere richieste dosi significativamente aumentate per ottenere concentrazioni sieriche terapeutiche in donne in stato di gravidanza (vedere Paragrafo 4.6).

Pazienti obesi

Nei pazienti obesi, la dose iniziale deve essere adattata individualmente in base al peso corporeo totale come nei pazienti non obesi.

Somministrazione orale

Pazienti di età pari e superiore a 12 anni

Trattamento di infezione da Clostridium difficile (CDI):

La dose raccomandata di vancomicina è 125 mg ogni 6 ore per 10 giorni per il primo episodio di CDI non grave. Questa dose può essere aumentata a 500 mg ogni 6 ore per 10 giorni in caso di malattia grave o con complicanze. La dose massima giornaliera non deve superare 2 g.

Nei pazienti con ricorrenze multiple, può essere preso in considerazione di trattare l'episodio corrente di CDI con vancomicina 125 mg quattro volte al giorno per 10 giorni, seguito da una diminuzione graduale della dose fino a 125 mg al giorno o da un regime cadenzato, cioè 125-500 mg/giorno ogni 2-3 giorni per almeno 3 settimane.

Neonati, infanti e bambini con meno di 12 anni di età

La dose raccomandata di vancomicina è 10 mg/kg per via orale ogni 6 ore per 10 giorni. La dose massima giornaliera non deve superare 2 g.

La durata del trattamento con vancomicina può dover essere aggiustata in base al decorso clinico dei singoli pazienti. Quando possibile l'antibatterico sospettato di aver provocato la CDI deve essere interrotto. Deve essere assicurato un adeguato ricambio di liquidi ed elettroliti.

Monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina

La frequenza del monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) deve essere personalizzata in base alla situazione clinica e alla risposta al trattamento, che vanno dal campionamento giornaliero che può essere richiesto in alcuni pazienti emodinamicamente instabili, ad almeno una volta alla settimana in pazienti stabili che mostrano una risposta al trattamento. Nei pazienti con funzione renale normale, la concentrazione sierica della vancomicina deve

essere monitorata il secondo giorno di trattamento subito prima della dose successiva.

Nei pazienti in dialisi intermittente, i livelli di vancomicina devono essere generalmente ottenuti prima dell'inizio della sessione di emodialisi.

Deve essere eseguito il monitoraggio delle concentrazioni sieriche della vancomicina dopo somministrazione orale in pazienti con disturbi infiammatori intestinali (vedere paragrafo 4.4).

Il picco minimo terapeutico dei livelli ematici di vancomicina deve essere normalmente 10-20 mg/L in base alla sede dell'infezione e alla sensibilità del patogeno. I valori minimi di 15-20 mg/L sono generalmente raccomandati dai laboratori clinici per coprire meglio i patogeni classificati come sensibili con MIC ≥ 1 mg/L (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Metodi basati su modello possono essere utili per predire i requisiti di dose individuale per raggiungere una adeguata AUC.

L'approccio basato su modello può essere usato sia nel calcolare la dose iniziale personalizzata che per gli aggiustamenti di dose in base ai risultati TDM (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Somministrazione per via endovenosa

Vancomicina per via endovenosa è generalmente somministrata come infusione intermittente e le raccomandazioni di dosaggio presentate in questo paragrafo per la via endovenosa corrispondono a questo tipo di somministrazione.

Vancomicina sarà somministrata solo come infusione endovenosa lenta della durata di almeno un'ora o ad una velocità massima di 10 mg/min (in base a quale sia più lunga) che sia sufficientemente diluita (almeno 100 ml per 500 mg o almeno 200 ml per 1000 mg) (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti la cui assunzione di liquidi deve essere limitata possono anche ricevere una soluzione di 500 mg/50 ml o 1000 mg/100 ml, sebbene il rischio di effetti indesiderati correlati all'infusione possa essere aumentato con queste concentrazioni più alte.

Per informazioni sulla preparazione della soluzione, vedere il paragrafo 6.6.

Può essere presa in considerazione l'infusione continua di vancomicina ad es. in pazienti con clearance della vancomicina instabile.

Somministrazione orale

Il contenuto di un flaconcino (500 mg) può essere diluito in circa 50 ml di acqua e somministrato per via orale mediante un sondino naso-gastrico.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Controindicato in gravidanza e allattamento (v. paragrafo Gravidanza ed Allattamento)

Vancomicina non deve essere somministrata per via intramuscolare a causa del rischio di necrosi nella sede di somministrazione.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità serie e saltuariamente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In caso di reazioni di ipersensibilità, il trattamento con vancomicina deve essere interrotto immediatamente e devono essere iniziate le adeguate misure di emergenza.

In pazienti che ricevono vancomicina per un periodo più prolungato o insieme ad altri medicinali che possono provocare neutropenia o agranulocitosi, la conta leucocitaria deve essere monitorata ad intervalli regolari. Tutti i pazienti che ricevono vancomicina devono sottoporsi a studi ematologici periodici, analisi delle urine, test di funzionalità epatica e renale.

Vancomicina deve essere usata con cautela in pazienti con reazioni allergiche alla teicoplanina, poiché può verificarsi ipersensibilità incrociata, compreso shock anafilattico fatale.

Spettro di attività antibatterica

Vancomicina ha uno spettro di attività antibatterica limitato agli organismi Gram-positivi. Non è indicata per l'uso come agente singolo per il trattamento di alcuni tipi di infezioni a meno che l'agente patogeno sia già stato documentato e sia noto per essere sensibile o ci sia un sospetto forte che gli agenti patogeni più probabili siano sensibili al trattamento con vancomicina.

L'uso razionale di vancomicina deve tenere presente lo spettro di attività batterico, il profilo di sicurezza e l'adeguatezza della terapia antibatterica standard per trattare il singolo paziente.

Ototossicità

È stata riportata ototossicità, che può essere transitoria o permanente (vedere paragrafo 4.8) in pazienti con precedente sordità, che hanno ricevuto dosi endovenose eccessive, o che ricevono un trattamento concomitante con un'altra sostanza che provoca ototossicità quale un aminoglicoside. La vancomicina deve anche essere evitata in pazienti con precedente perdita dell'udito. La sordità può essere preceduta dal tinnito. L'esperienza con altri antibiotici suggerisce che la sordità può essere progressiva nonostante la cessazione del trattamento. Per ridurre il rischio di ototossicità i livelli ematici devono essere determinati periodicamente e si raccomanda di eseguire test periodici della funzione uditiva.

Gli anziani sono particolarmente sensibili al danno acustico. Il monitoraggio della funzione vestibolare e uditiva negli anziani deve essere eseguita durante e dopo il trattamento. L'uso concomitante o sequenziale di altre sostanze ototossiche deve essere evitato.

Reazioni correlate all'infusione

La somministrazione in bolo rapido (cioè nel corso di alcuni minuti) può essere associata ad ipotensione esagerata (compreso shock e, raramente, arresto cardiaco), risposte simil-istaminiche e rash maculopapulare o eritematoso ("sindrome dell'uomo rosso" o "sindrome del collo rosso"). Vancomicina deve essere infusa lentamente in una soluzione diluita (2,5-5,0 mg/ml) ad una velocità non maggiore di 10 mg/min e per un periodo non inferiore a 60 minuti per evitare reazioni correlate all'infusione rapida. L'interruzione dell'infusione generalmente porta ad una brusca interruzione di queste reazioni.

La frequenza delle reazioni correlate all'infusione (ipotensione, vampate, eritema, orticaria e prurito) aumenta con la somministrazione contemporanea di agenti anestetici (vedere paragrafo 4.5). Questo può essere ridotto somministrando vancomicina mediante infusione in almeno 60 minuti, prima dell'induzione dell'anestesia.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)

Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) inclusa sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che può essere pericolosa per la vita o fatale, sono state riportate in associazione al trattamento con vancomicina (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro pochi giorni e fino a otto settimane dall'inizio del trattamento con vancomicina.

Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati dei segnali e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segnali e sintomi indicativi di queste reazioni, la vancomicina deve essere sospesa immediatamente e deve essere considerato un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una SCAR con l'uso di vancomicina, il trattamento con vancomicina non deve essere ripreso in nessun momento.

Reazioni correlate alla sede di somministrazione

Evitare di iniettare la vancomicina sottocute o intramuscolo, perché il farmaco può causare dolore, irritazione e necrosi dei tessuti. La vancomicina va pertanto somministrata per via endovenosa, ponendo attenzione ad evitare eventuali stravasi. Nonostante queste precauzioni in molti pazienti che ricevono vancomicina per via endovenosa, si può verificare dolore e tromboflebite che sono occasionalmente gravi. La frequenza e la gravità della tromboflebite possono essere ridotti al minimo mediante la somministrazione lenta del prodotto come soluzione diluita (vedere paragrafo 4.2) e cambiando regolarmente le sedi di infusione.

L'efficacia e la sicurezza di vancomicina non sono state stabilite per le vie di somministrazione intratecale, intralombare e intraventricolare.

Somministrazione orale

La somministrazione endovenosa di vancomicina non è efficace per il trattamento dell'infezione da Clostridium difficile. Vancomicina deve essere somministrata per via orale per questa indicazione.

I test per la colonizzazione di Clostridium difficile o della tossina non sono raccomandati nei bambini con meno di 1 anno a causa dell'alto tasso di colonizzazione asintomatica, salvo sia presente diarrea grave negli infanti con fattori di rischio per la stasi come nella malattia di Hirschsprung, nell'atresia anale operata o in altri gravi disturbi della motilità. Devono sempre essere cercate eziologie alternative e deve essere provata l'enterocolite da Clostridium difficile

Potenziale per l'assorbimento sistemico

L'assorbimento può essere aumentato in pazienti con disturbi infiammatori della mucosa intestinale o con colite pseudomembranosa indotta da Clostridium difficile. Questi pazienti possono essere a rischio di sviluppo di reazioni avverse, soprattutto se è presente compromissione renale concomitante. Maggiore è la compromissione renale, maggiore è il rischio di sviluppare reazioni avverse associate alla somministrazione parenterale di vancomicina. Deve essere eseguito il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di vancomicina in pazienti con disturbi infiammatori della mucosa intestinale.

Nefrotossicità

La vancomicina deve essere usata con cura in pazienti con insufficienza renale, compresa anuria, poiché la possibilità di sviluppare effetti tossici è molto maggiore in presenza di alte concentrazioni ematiche prolungate. Il rischio di tossicità è aumentato da alte concentrazioni ematiche o da terapia prolungata.

È indicato un monitoraggio regolare dei livelli di vancomicina durante terapie ad alte dosi e per l'uso a più lungo termine, particolarmente in pazienti con disfunzione renale o compromessa capacità uditiva, nonché in caso di somministrazione contemporanea di sostanze rispettivamente nefrotossiche o ototossiche, (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Disturbi agli occhi

La vancomicina non è autorizzata per l'uso intracamerale o intravitreale, inclusa la profilassi dell'endoftalmite.

Vasculite emorragica retinica occlusiva (HORV), inclusa la perdita permanente della vista, sono state osservate in singoli casi in seguito all'uso intracamerale o intravitreale di vancomicina durante o dopo un intervento di cataratta.

Ototossicità

Possono essere utili esami periodici della funzione uditiva per ridurre al minimo il rischio di ototossicità in pazienti con perdita di udito di base, o che stanno ricevendo la terapia concomitante con un agente ototossico come un aminoglicoside.

Interazioni farmacologiche con agenti anti motilità e inibitori della pompa protonica

Gli agenti anti-motilità devono essere evitati e deve essere ripreso in considerazione l'uso di inibitori della pompa protonica.

Sviluppo di batteri resistenti al farmaco

L'uso di vancomicina orale aumenta la possibilità di popolazione di Enterococchi resistenti alla vancomicina nel tratto gastrointestinale. Di conseguenza, si consiglia l'uso prudente di vancomicina orale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Devono essere evitati trattamenti contemporanei o susseguenti, topici o sistemici, di altri farmaci oto-e/o nefrotossici (aminoglicosidi, amfotericina B, bacitracina, cisplatino, colistina, polimixina B, piperacillina/tazobactam) con la vancomicina, particolarmente in pazienti con ipoacusia ed insufficienza renale preesistenti all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione contemporanea di vancomicina ed anestetici è stata associata ad eritema cutaneo, arrossamento istamino-simile e reazioni anafilattoidi.

4.6. Gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza, nell'allattamento e nella primissima infanzia la sicurezza della vancomicina non è dimostrata; pertanto il farmaco va somministrato solo nei casi di assoluta necessità quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili.

La vancomicina viene secreta nel latte materno, pertanto si consiglia cautela quando il farmaco è somministrato a donne in allattamento.

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

Non sono noti effetti sfavorevoli sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono flebite, reazioni pseudo-allergiche e vampate della parte superiore del corpo ("sindrome del collo rosso") in relazione all'infusione endovenosa troppo rapida di vancomicina.

L'assorbimento di vancomicina dal tratto gastrointestinale è trascurabile. Tuttavia nell'infiammazione grave della mucosa intestinale, soprattutto in combinazione con insufficienza renale, possono comparire reazioni avverse che si verificano quando la vancomicina è somministrata per via parenterale.

In associazione al trattamento con vancomicina sono state riportate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono definite usando la seguente convenzione MedDRA e la banca dati della classe organo sistemica:

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

Classificazione per sistemi e organi	
Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico:	
Raro	Neutropenia reversibile, agranulocitosi, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche
Patologie dell' orecchio e del labirinto:	
Non comune	Perdita di udito transitoria o permanente
Raro	Vertigini, tinnito, capogiro
Patologie cardiache:	
Molto raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari:	
Comune	Diminuzione della pressione sanguigna
Raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	
Comune	Dispnea, stridore
Patologie gastrointestinali:	
Raro	Nausea
Molto raro	Enterocolite pseudomembranosa
Non nota	Vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Comune	Vampate della parte superiore del corpo ("sindrome dell' uomo rosso"), esantema e infiammazione della mucosa, prurito, orticaria
Molto raro	Dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens- Johnson, dermatosi bollosa a IgA lineare, necrosi epidermica tossica (TEN)
Non nota	Eosinofili e sintomi sistemici (sindrome DRESS), AGEP (Pustolosi eritematosa generalizzata acuta)
Patologie renali e urinarie:	
Comune	Insufficienza renale, manifestata principalmente da aumento di creatinina sierica o di urea sierica
Raro	Nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta
Non nota	Necrosi tubulare acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Comune	Flebite, arrossamento della parte superiore del corpo e del viso
Raro	Febbre da farmaco, tremore, dolore e spasmi muscolari del

torace e nei muscoli della schiena

Descrizione di reazioni avverse al farmaco selezionate

Neutropenia reversibile che inizia generalmente una settimana o più dopo l'inizio della terapia endovenosa o dopo la dose totale di più di 25 g.

Durante o subito dopo l'infusione rapida, possono verificarsi reazioni anafilattiche/anafilatoidi compreso respiro sibilante. Le reazioni diminuiscono quando la somministrazione è interrotta, generalmente tra 20 minuti e 2 ore. Vancomicina deve essere infusa lentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La necrosi si può verificare dopo iniezione intramuscolare.

Il tinnito, che probabilmente precede l'insorgere della sordità, deve essere considerato un'indicazione per interrompere il trattamento.

L'ototossicità è stata principalmente riportata in pazienti a cui vengono somministrate dosi alte, o in coloro in trattamento concomitante con altri medicinali ototossici quali aminoglicosidi, o in coloro che hanno una riduzione preesistente della funzione renale o uditiva.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza è generalmente coerente tra pazienti in età pediatrica ed adulti. E' stata descritta nefrotossicità nei bambini, generalmente in associazione ad altri agenti nefrotossici come gli aminoglicosidi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9. Sovradosaggio

Si consiglia, come mezzo di supporto, il mantenimento della filtrazione glomerulare. La vancomicina è scarsamente rimossa dalla dialisi.

Un aumento della clearance della vancomicina è stato ottenuto tramite l'emofiltrazione e l'emoperfusione con resine polisulfoniche.

Nel trattamento del sovradosaggio, considerare la possibilità di sovradosaggio dovuto a più farmaci, a interazioni tra farmaci o ad una insolita farmacocinetica nel paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antibatterici, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA01.

Meccanismo d'azione

La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico tricyclico che inibisce la sintesi della parete cellulare nei batteri sensibili legandosi ad alta affinità all'estremità D-alanil-D-alanina delle unità precursori della parete cellulare. Il farmaco è lentamente battericida nei confronti di microrganismi in divisione. Inoltre, altera la permeabilità della membrana cellulare batterica e la sintesi dell'RNA.

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

La vancomicina mostra un'attività concentrazione-indipendente con l'area sotto la curva della concentrazione (AUC) divisa per la concentrazione minima inibitoria (MIC) dell'organismo bersaglio come parametro predittivo principale per l'efficacia. Sulla base di dati in vitro, su animali e dati umani limitati, è stato stabilito un rapporto AUC/MIC di 400 come PK/PD target per ottenere efficacia clinica con la vancomicina. Per raggiungere questo target quando i MIC sono ≥ 1.0 mg/l, sono necessari dosaggi nell'intervallo superiore e concentrazioni sieriche minime alte (15-20 mg/l) (vedere paragrafo 4.2).

Meccanismo di resistenza

La resistenza acquisita ai glicopeptidi è più comune negli enterococchi e si basa sull'acquisizione di vari complessi del gene van che modificano il bersaglio D-alanil-D-alanina a D-alanil-D-lattato oppure a D-alanil-D-serina che lega scarsamente la vancomicina. In alcuni paesi, si osservano sempre più casi di resistenza, particolarmente negli enterococchi; i ceppi multiresistenti di *Enterococcus faecium* sono particolarmente allarmanti.

I geni van si trovano raramente nello *Staphylococcus aureus*, in cui cambiamenti nella struttura della parete cellulare portano a sensibilità "intermedia", che è più comunemente eterogenea. Inoltre, sono stati segnalati ceppi di stafilococco meticillina-resistenti (MRSA) con ridotta sensibilità alla vancomicina. La ridotta sensibilità o resistenza alla vancomicina nello *Staphylococcus* non è ben compresa. Sono richiesti vari elementi genetici e mutazioni multiple.

Non vi è resistenza incrociata tra la vancomicina ed altre classi di antibiotici. Si verifica resistenza incrociata con altri antibiotici glicopeptidici, quali teicoplanina. Lo sviluppo secondario di resistenza durante la terapia è raro.

Sinergismo

La combinazione di vancomicina con un aminoglicoside antibiotico ha un effetto sinergico contro molti ceppi di *Staphylococcus aureus*, *D-streptococco* del gruppo non-enterococco, enterococchi e streptococchi del gruppo Viridans. La combinazione di vancomicina con una cefalosporina ha un effetto sinergico contro alcuni ceppi di *Staphylococcus epidermidis* oxacillina-resistenti, e la combinazione di vancomicina con rifampicina ha un effetto sinergico contro *Staphylococcus epidermidis* ed un effetto parzialmente sinergico contro alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus*. Poiché la vancomicina in

combinazione con cefalosporina può anche avere un effetto antagonistico contro alcuni ceppi di *Staphylococcus epidermidis* e in combinazione con rifampicina contro alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus*, è utile eseguire precedenti test di sinergismo.

Si devono ottenere campioni di culture batteriche per isolare ed identificare gli organismi causativi e per determinare la loro sensibilità alla vancomicina.

Breakpoint del test di sensibilità

Vancomicina è attiva contro i batteri gram-positivi, come gli stafilococchi, streptococchi, enterococchi, pneumococchi e clostridi. I batteri gram-negativi sono resistenti.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, dunque informazioni locali sulla resistenza sono consigliabili, soprattutto durante il trattamento di infezioni gravi. Dove necessario, si deve ricorrere al consiglio di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza sia tale che il beneficio dell'agente diventi opinabile almeno in alcuni tipi di infezioni. Queste informazioni forniscono solo una guida approssimativa sulla possibilità che un microrganismo sia sensibile alla vancomicina.

I breakpoint delle concentrazioni inibitorie minime (MIC) stabilite dal Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) sono i seguenti:

	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Staphylococcus</i> negativo alla coagulasi ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococco gruppi A, B, C e G	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Anaerobi gram-positivi	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹*S. aureus* con vancomicina i valori MIC di 2 mg/L sono al limite della distribuzione wild type e potrebbe esserci una risposta clinica compromessa.

Specie comunemente sensibili

Gram positivo

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus resistente alla meticillina

Stafilococco negativo alla coagulasi

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

<p>Specie anaerobiche <i>Clostridium spp. eccetto Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</p>
<p><i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Con resistenza innata</p>
<p>Tutti i batteri Gram negativi Specie aerobiche gram positive <i>Erysipelothrix rhusiopathiae,</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus,</i> <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i></p>
<p>Specie anaerobiche <i>Clostridium innocuum</i></p>
<p>L'insorgenza della resistenza verso la vancomicina è diversa da un ospedale all'altro, e pertanto deve essere contattato il laboratorio di microbiologia locale per le informazioni locali rilevanti.</p>

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Vancomicina è somministrata per via endovenosa per il trattamento di infezioni sistemiche.

In caso di pazienti con funzione renale normale, l'infusione endovenosa di dosi multiple di 1 g di vancomicina (15 mg/kg) per 60 minuti produce concentrazioni plasmatiche medie approssimative di 50-60 mg/L, 20-25 mg/L e 5-10 mg/L, rispettivamente subito dopo aver completato l'infusione, 2 ore e 11 ore dopo. I livelli plasmatici ottenuti dopo dosi multiple sono simili a quelli raggiunti dopo una singola dose.

La vancomicina non è generalmente assorbita nel sangue dopo somministrazione orale. Tuttavia, l'assorbimento può verificarsi dopo somministrazione orale in pazienti con colite (pseudomembranosa). Questo può portare all'accumulo di vancomicina in pazienti con compromissione renale coesistente.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 60 L/1,73 m² di superficie corporea. Alle concentrazioni sieriche di vancomicina di 10 mg/l-100 mg/l, il legame del farmaco alle proteine plasmatiche è di circa 30-55%, misurato mediante ultra-filtrazione.

La vancomicina si diffonde rapidamente attraverso la placenta ed è distribuita nel sangue del cordone. Nelle meningi non infiammate vancomicina passa la barriera emato-encefalica solo in piccola parte.

Biotrasformazione

Vi è un metabolismo molto basso del farmaco. Dopo somministrazione per via parenterale è escreto quasi completamente con sostanza microbiologicamente attiva (circa 75-90% entro 24 h) mediante filtrazione glomerulare attraverso i reni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di vancomicina è 4-6 ore nei pazienti con funzione renale normale e 2,2-3 ore nei bambini. La clearance plasmatica è di circa 0,058 L/kg/h e la clearance renale è di circa 0,048 L/kg/h. Nelle prime 24 ore, circa l'80% della dose somministrata di vancomicina è escreta nelle urine attraverso la filtrazione glomerulare. La disfunzione renale ritarda l'escrezione di vancomicina. Nei pazienti anefrici, l'emivita media è 7,5 giorni. A causa dell'ototossicità della terapia con vancomicina, in tali casi è indicato il monitoraggio adiuvante delle concentrazioni plasmatiche.

L'escrezione biliare è insignificante (meno del 5% di una dose).

Sebbene la vancomicina non sia eliminata in modo efficace dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale, ci sono state segnalazioni di un aumento di clearance di vancomicina con emoperfusione ed emofiltrazione.

Dopo somministrazione orale, solo una frazione della dose somministrata viene recuperata nelle urine. In contrasto, alte concentrazioni di vancomicina si trovano nelle feci (>3100 mg/kg con dosi di 2 g/giorno).

Linearità/non linearità

La concentrazione di vancomicina generalmente aumenta in modo proporzionale all'aumentare della dose. Le concentrazioni plasmatiche durante la somministrazione della dose multipla sono simili a quelle dopo la somministrazione di una dose singola.

Caratteristiche in gruppi specifici

Compromissione renale

Vancomicina è principalmente escreta mediante filtrazione glomerulare. Nei pazienti con funzione renale compromessa, l'emivita terminale di eliminazione di vancomicina è prolungato e la clearance totale corporea è ridotta. Di conseguenza, la dose ottimale deve essere calcolata in linea con le raccomandazioni di dosaggio delineate nel paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di vancomicina non è alterata in pazienti con compromissione epatica.

Donne in gravidanza:

In donne in stato di gravidanza possono essere richieste dosi significativamente aumentate per ottenere concentrazioni sieriche terapeutiche (vedere Paragrafo 4.6).

Pazienti sovrappeso

La distribuzione di vancomicina può essere alterata nei pazienti sovrappeso a causa dell'aumento del volume di distribuzione, della clearance renale e dei possibili cambiamenti nel legame delle proteine plasmatiche. In queste sottopopolazioni la concentrazione sierica di vancomicina è stata rilevata essere più alta del previsto negli adulti sani di sesso maschile (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La PK di vancomicina ha mostrato un'ampia variabilità inter-individuale nei neonati prematuri e in quelli a termine. Nei neonati, dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di vancomicina varia tra 0,38 e 0,97 L/kg, simile ai valori nell'adulto, mentre la clearance varia tra 0,63 e 1,4 ml/kg/min. L'emivita varia tra 3,5 e 10 h ed è maggiore degli adulti, il che riflette i valori generalmente inferiori della clearance nei neonati.

Negli infanti e nei bambini più grandi, il volume di distribuzione varia tra 0,26 e 1,05 L/kg mentre la clearance varia tra 0,33 e 1,87 ml/kg/min.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sebbene non siano stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutarne il potenziale di carcinogenicità, nessuna potenzialità mutagena della vancomicina è risultata dai tests di laboratorio usualmente impiegati. Studi definitivi sulla fertilità non sono stati effettuati. Studi di teratologia effettuati sull'animale (ratti e conigli, a dosi rispettivamente 5 e 3 volte superiori a quelle utilizzate nell'uomo) non hanno evidenziato danni fetali dovuti alla vancomicina.

La DL 50 per via endovenosa nel ratto è 319 ± 14 mg/kg; nel topo è 489 ± 41 mg/kg; nel cane è 292 mg/kg.

La DL 50 per via orale nel topo è maggiore di 5 g/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

N.A.

6.2. Incompatibilità

È stato dimostrato che le miscele di soluzioni di vancomicina e antibiotici beta-lattamici sono fisicamente incompatibili. La probabilità di formazione di precipitati aumenta con concentrazioni più alte di vancomicina. Si raccomanda di lavare adeguatamente la via di somministrazione endovenosa tra la somministrazione e l'altra di questi antibiotici. Si raccomanda anche di diluire le soluzioni di vancomicina ad una concentrazione pari o inferiore a 5mg/ml.

Sebbene l'iniezione all'interno del corpo vitreo non sia una via di somministrazione approvata per la vancomicina, è stata osservata la formazione di precipitati dopo iniezione nel corpo vitreo di vancomicina e ceftazidima per endoftalmite, usando siringhe ed aghi differenti. I precipitati si sono disciolti gradualmente, con completo schiarimento della cavità vitrea per più di due mesi e con miglioramento dell'acutezza visiva.

6.3. Periodo di validità

A confezionamento integro 3 anni.

Per la validità dopo ricostituzione/diluizione: v, al punto 6.4 'Speciali precauzioni per la conservazione'.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione/diluizione. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e il periodo di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore; normalmente il periodo di conservazione non deve superare le 24 ore, ed il prodotto dovrebbe essere conservato tra +2 °C e +8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata effettuata in condizioni controllate e convalidate di asepsi.

La stabilità chimica e fisica del medicinale dopo ricostituzione è stata dimostrata per 4 giorni tra +2 °C e +8 °C e per 2 giorni per il prodotto conservato tra 20 °C e 25 °C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I in astuccio serigrafato contenente 1 o 10 flaconcini da 500 mg di vancomicina ognuno

Flaconcino di vetro di tipo I in astuccio serigrafato contenente 1 o 10 flaconcini da 1000 mg di vancomicina ognuno

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

La polvere liofilizzata ha una colorazione dal bianco al marroncino chiaro

La soluzione di vancomicina ha un pH basso e può causare instabilità fisica di altri composti.

Prima della somministrazione, i farmaci iniettati per via parenterale dovrebbero essere controllati per riscontrare particolari problemi e/o variazioni di colore ogni qualvolta la soluzione stessa o il contenitore lo permetta.

Preparazione della soluzione

Al momento dell'uso, aggiungere 10 ml di acqua sterile per iniezioni nel flaconcino da 500 mg di farmaco o 20 ml di acqua sterile per iniezioni nel flaconcino da 1000 mg. I flaconi così preparati daranno una soluzione di 50 mg/ml.

La soluzione ricostituita può essere incolore o avere lieve colorazione marroncino-rosata.

È necessario diluire ulteriormente la soluzione. Leggere le seguenti istruzioni:

1. Somministrazione endovenosa intermittente (modalità preferita). Le soluzioni ottenute come descritto sopra (contenenti 500 mg e 1000 mg di vancomicina), vengono aggiunte rispettivamente a 100 e 200 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5%. L'infusione endovenosa viene eseguita in almeno 60 minuti (vedere "Effetti indesiderati") e ripetuta ad intervalli di 6 ore.

Compatibilità con altri liquidi somministrati per via endovenosa.

Soluzioni di destrosio al 5% e soluzioni di NaCl allo 0.9%. Soluzione di Ringer lattato. Soluzione di Ringer lattato e soluzione di destrosio al

5%. Soluzione Normosol-M con destrosio al 5%. Soluzione Isolyte -E. Soluzione Ringer acetato.

2. Somministrazione per infusione continua (da impiegarsi solo quando la via intermittente non è possibile). Aggiungere il contenuto di soluzione dei flaconcini (1000-2000 mg), preparato come sopra descritto, alla quantità di soluzione fisiologica o glucosata al 5% necessaria a consentire l'infusione lenta endovenosa a goccia per 24 ore.

Somministrazione orale

Il contenuto di un flaconcino (500 mg) può essere diluito in circa 50 ml di acqua e somministrato per bocca o mediante un sondino nasogastrico.

Smaltimento

I flaconcini sono solo per uso singolo. I medicinali inutilizzati devono essere eliminati.

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

Hikma Italia SpA - Viale Certosa 10 - 27100 Pavia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VANCOMICINA HIKMA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale confezione da 1 flaconcino AIC n° 035004011

VANCOMICINA HIKMA 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale confezione da 10 flaconcini AIC n° 035004047

VANCOMICINA HIKMA 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale confezione da 1 flaconcino AIC n° 035004023

VANCOMICINA HIKMA 1000 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e per soluzione orale confezione da 10 flaconcini AIC n° 035004050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/DATA DI RINNOVO: AGOSTO 2002/AGOSTO 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: